



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL E METABOLISMO LIPÍDICO

Trabalho submetido por
Vera Mónica Pepe Góis
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor António Cunha Monteiro

Outubro de 2013

Dedico esta tese ao avô Pepe, à minha mãe e ao António, por tudo o que me transmitiram, por serem fortes referências na minha vida.

Agradecimentos

O meu especial agradecimento vai para o Prof. Dr. Cunha Monteiro, por me ter dado a oportunidade de desenvolver este trabalho, pela sua paciência e incentivo.

Obrigado à minha família, a todos eles sem excepção, mas não posso esquecer de referir o espírito de força de vontade que o avô Pepe, desde cedo incutiu em mim, que em todos os momentos com maior ou menor dificuldade sempre me lembrou que é preciso continuar. Tantas saudades que ficam dele. À minha mãe, uma lutadora pela família, que resistiu a milhentas intempéries e deixou-as para trás.

Aos amigos, os de sempre da minha infância e os recentes que já ocupam um lugar importante na minha vida, que muito aturaram as minhas birras, o meu cansaço, a minha agenda humanamente impossível. Quero agradecer todo o apoio, a força, as festas na cabeça e a energia positiva!

Aos professores de faculdade que tinham sempre um pouco mais de paciência acrescida para os trabalhadores estudantes!

Aos colegas de faculdade que conheci e ainda hoje estão presentes na minha vida, classificados de grandes amigos de vida! À Cláudia, à Lenita, à Leila! Vocês são umas queridas mulheres da luta!!

Não posso deixar de agradecer a todos os meus colegas, profissionais de saúde de todas as categorias, do Hospital Dona Estefânia, como do Hospital de São José, que me apoiaram, incentivaram, fizeram incontáveis trocas de turno comigo de forma a que conseguisse concluir este mestrado de forma quase heróica! Um grande obrigado para todos!

A ti, António, o homem que tanto abdicou para que eu conseguisse chegar até a esta meta. Obrigado por me fazeres rir quando preciso de ânimo, pelo teu ombro quando sou uma energia negativa, pela tua calma quando era um poço de ansiedade por tantos exames, trabalhos, dias de estágio e turnos que nunca mais acabavam. Obrigado, sou o que sou graças a ti.

Resumo

Desde a identificação do Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) em 1981, que foram feitos avanços neste campo, em relação à sua biologia, patogénese e terapêutica, assim como às suas consequências na mortalidade e morbilidade mundial. Actualmente a terapêutica antiretroviral (TARV) é representada por cinco classes de fármacos e revela-se potente com a capacidade de, em poucas semanas, reduzir a virémia, aumentando a esperança de vida em doentes sob este protocolo. A TARV, mais concretamente com a administração prolongada de inibidores da protease (IP) e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI), encontra-se associada ao desenvolvimento da ocorrência de alterações metabólicas como as dislipidémias, com aumento sérico de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos. Os distúrbios lipídicos revelam-se em síndromes lipodistróficas heterogéneas caracterizados pela perda ou ganho de tecido adiposo em diferentes zonas anatómicas. As lipodistrofias humanas levam a severas alterações metabólicas resultando num risco cardiovascular (RCV) prematuro. A gestão desta condição e da ocorrência de eventos cardiovasculares no doente infectado com VIH passa pelo diagnóstico precoce e inclui tratamentos cirúrgicos, alterações de estilo de vida, como exercício e dietas, suspensão tabágica, fármacos hipolipemiantes e alteração de protocolos terapêuticos antiretrovirais. Por outro lado, verificam-se estratégias de investigação e desenvolvimento que permitem maximizar a eficácia farmacocinética dos ARV existentes, assim como de novas classes, visando reduzir o risco de toxicidades, de resistências, interacções medicamentosas e de custos, reflectindo-se na adesão à terapêutica e melhoria da qualidade de vida dos doentes infectados com VIH.

Palavras-chave: VIH, terapêutica antiretroviral, dislipidémia, lipodistrofia.

Abstract

Since the identification of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) in 1981, breakthroughs have been made in this field, in relation to its biology, pathogenesis and therapy as well as its consequences on mortality and morbidity worldwide. Currently Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) is represented by five classes of drugs which reveals powerful with the ability to, in a few weeks, reduce viral load, increasing life expectancy in patients under this protocol. Antiretroviral therapy, specifically with prolonged administration of protease inhibitors (PI) and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), is associated with the development of the occurrence of metabolic disorders such as dyslipidemias, with increased total serum cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. Lipid disorders are revealed in lipodystrophic heterogeneous syndromes characterized by the loss or gain of adipose tissue in different anatomical locations. The human lipodystrophy lead to severe metabolic changes resulting in premature cardiovascular risk. The management of this condition and the occurrence of cardiovascular events start on early diagnosis and treatment that includes surgical intervention, lifestyle changes such as exercise and diet, smoking suspension, lipid-lowering drugs and switching antiretroviral therapy protocols. On the other hand, there is the need for developing strategies to maximize the effectiveness of existing ARV pharmacokinetics, as well as new classes, with the goal of reducing the risk of toxicities, resistance, drug interactions and costs, reflected on therapeutic compliance and improvement of life quality in patients infected with HIV.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, dyslipidemia, lipodystrophy

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract.....	4
Introdução	13
Desenvolvimento	14
1. Vírus de Imunodeficiência Humana	14
1.1. Breve introdução histórica	14
1.2. Imunopatogénese	15
1.3. Epidemiologia da infecção pelo VIH.....	16
2. Fármacos Antiretrovirais	18
2.1. Classes de antiretrovirais	18
2.2. Regimes terapêuticos de TARV	20
3. Complicações no VIH associadas à sua terapêutica.....	22
3.1. Disfunção endotelial	22
3.2. Endotoxinas microbianas	22
3.3. Indução de estado pró-trombótico	23
4. Lipodistrofia no VIH	24
4.1. Lipodistrofia e NRTI	26
4.2. Lipodistrofia e IP	28
4.3. Lipodistrofia e NNRTI.....	31
4.4. Lipodistrofia e inibidores da integrase e de entrada	31
5. Doença cardiovascular e risco associado.....	33
5.1. Risco cardiovascular e as dislipidémias.....	35
5.2. Risco cardiovascular na infecção VIH.....	35
6. Gestão do doente com dislipidémia.....	37
6.1. Alterações do estilo de vida, abordagem não farmacológica.....	37

6.2.	Terapêutica hipolipemiante.....	38
6.2.1.	Estatinas- Inibidores da reductase HMG-CoA.....	39
6.2.2.	Fibratos.....	40
6.2.3.	Ezetimibe.....	41
6.2.4.	Niacina	41
6.3.	Tratamento da redistribuição do tecido adiposo	41
7.	Investigação e Desenvolvimento dos ARV	44
7.1.	Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa	44
7.2.	Inibidores não Nucleósidos da Transcriptase Reversa.....	44
7.3.	Inibidores da Protease	45
7.3.	Inibidores da Integrase e Inibidores de Entrada.....	45
7.4.	Inibidores de maturação	45
	Conclusão	48
	Bibliografia.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Evolução da infecção VIH sem terapia (Palmisano & Vella, 2011).	16
Figura 2- Prevalência global do VIH em 2011(WHO, 2013)	17
Figura 3- Síndrome de Lipodistrofia associado ao VIH, manifestando-se na forma de lipotrofia na face e braços (A e B), lipohipertrofia nas pernas, abdómen e nuca (C, D e E) e ginecomastia (F) (Hendricks & Gorbach, 2009).....	25
Figura 4- Mecanismos de toxicidade dos NRTI (Adaptado de H. Garg et al., 2013)	27
Figura 5- Mecanismos de toxicidade dos Inibidores da Protease (H. Garg et al., 2013)	29
Figura 6- Relação entre colesterol total/HDL e o risco de um evento cardiovascular em 10 anos, entre homens e mulheres de 60 anos, com e sem factores de risco (Perk et al., 2012).....	33
Figura 7- Tabela SCORE de risco cardiovascular fatal em 10 anos (Perk et al., 2012).	34
Figura 8- Lipoatrofia facial, onde se observa os sulcos temporais e depressão na região bucal (Soares & Costa, 2011)	42
Figura 9- A: Doente com lipodistrofia facial antes de implante; B: mesma doente após implante (Soares & Costa, 2011).....	42
Figura 10- Fotografias que mostram a evolução da bossa de búfalo. 1- Antes da intervenção, 2- Após intervenção, 3- Recorrência da acumulação dorsocervical (Piliero et al., 2003).....	43
Figura 11- Molécula Ácido Betulínico e planta <i>Syzigium claviflorum</i> (Moghaddam et al., 2012; Shareef, Kumary, Kumar, & Shaju, 2010)	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Lista das classes de ARV e mecanismos de acção (Adaptado de H. Garg, Joshi, & Mukherjee, 2013).	19
Tabela 2- Lipodistrodias associadas ao VIH, associações epidemiológicas (adaptado Singhania & Kotler, 2011).....	24
Tabela 3- Capacidade de induzir dislipidémia dos diferentes NRTI (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011)	28
Tabela 4- Capacidade de indução de dislipidémia dos diferentes IP (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011)	30
Tabela 5- Fármacos antiretrovirais e o seu efeito no metabolismo lipídico (Adaptado de Caron-Debarle, Lagathu, Boccara, Vigouroux, & Capeau, 2010).	32
Tabela 6- Mecanismos enzimáticos de metabolização das diferentes Estatinas (Adaptado de <i>O risco cardiovascular nos doentes com VIH</i> , 2012).....	39
Tabela 7- Doses diárias máximas recomendadas de estatinas com fármacos antiretrovirais. Sin-sinvastatina, Lova-Lovastatina, Rosu-Rosuvastatina, Pita-Pitavastatina, Prava- Pravastatina, Flu- Fluvastatina, Ator-Atorvastatina, NR-Não recomendado (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011).....	40
Tabela 8- Fármacos ARV em desenvolvimento e recentemente aprovados (Adaptado de Ghosh et al., 2011; Olender, Wilkin, Taylor, & Hammer, 2012; Tang & Shafer, 2012)47	

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura Significado

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
APV	Amprenavir
ARV	Antiretrovirais
ATP	Adenosina Trifosfato
ATV	Atazanavir
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AZT	Zidovudina
CCR5	Receptor de -quimiocinas da classe CC, do inglês CC <i>chemokine receptor 5</i>
CCR8	Receptor de -quimiocinas da classe CC, do inglês CC <i>chemokine receptor 8</i>
CDC	Centro de Controlo e Prevenção de doenças, do inglês <i>Centers For Disease Control and Prevention</i>
CD4	Receptor celular, do inglês <i>cluster of differentiation type 4</i>
CXCR4	Receptor de -quimiocinas da classe CXC, do inglês CXC <i>chemokine receptor 8</i>
CYP3A4	Citocromo P450 3A ^a
d4T	Estavudina
DDI	Didanosina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico, do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>

Abreviatura Significado

DCV	Doença Cardiovascular
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtide
FAPV	Fosamprenavir
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Emtricitabina
GLUT-4	Glucose Transporter-4
gp120	Glicoproteína de Superfície 120
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductase
IDV	Indinavir
IP	Inibidores da Protease
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPV	Lopinavir
MRC	Maraviroc
mtDNA	Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, do inglês <i>non nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>

Abreviatura Significado

NRTI	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, do inglês <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PI	<i>Protease Inhibitors</i>
RCV	Risco Cardiovascular
RE	Retículo Endoplasmático
RGV	Raltegravir
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês ribonucleic acid
RTV	Ritonavir
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirido
SQV	Saquinavir
SREBP-1	<i>Sterol regulatory element binding protein-1</i>
TARV	Terapêutica Antiretroviral
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase Reversa
UPR	<i>Unfolding Protein Response</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

Abreviatura Significado

WHO *World Health Organization*

ZDV Zidovudina

Introdução

Com o reconhecimento do VIH como uma doença crónica, tornou-se essencial diagnosticar, tratar os quadros clínicos associados, assim como investir na prevenção sob a perspectiva do maior flagelo de saúde pública a nível mundial. O marco no tratamento desta doença surgiu com a introdução de uma nova classe de fármacos em 1995-1996 (Palmisano & Vella, 2011), a terapêutica antiretroviral (TARV) que reflectiu um grande impacto na mortalidade e morbilidade da doença, aumentando assim a sobrevida dos doentes. No entanto, apesar de induzir a redução de carga viral e manter a imunocompetência dos doentes, esta terapêutica encontra-se relacionada com efeitos metabólicos adversos, nomeadamente dislipidémias, com as suas respectivas alterações séricas e corporais, aumentando o risco cardiovascular, uma importante complicação no tratamento da infecção por VIH. (Raimundo, Miranda, Ribeiro, & Mansinho, 2010). A gestão lipídica do doente com infecção VIH passa por diferentes abordagens, incluindo farmacológicas tendo em conta os diferentes tipos de antiretrovirais (ARV) e as suas interações com outros activos, abordagens pessoais e de estilo de vida. Limitando assim o sucesso da TARV condicionado pela adesão terapêutica e, em consequência, ao risco de surgimento de resistências e à falência do tratamento.

O grande objectivo na investigação e desenvolvimento desta terapêutica passa por melhorar ou aperfeiçoar os ARV já existentes de forma a maximizar a sua eficácia, ou desenvolver novos fármacos ou novas classes de ARV, de forma a que se revelem eficazes, seguros, com boa penetração sérica e activos contra os vírus multiresistentes (Antunes, 2012).

Com este trabalho de revisão pretende-se identificar a relação da terapêutica antiretroviral com o metabolismo lipídico, a sua patogénese, alterações séricas, os seus respectivos sinais, complicações, formas de tratamento ou minimização desta condição, fazendo enfoque sobre o que já foi escrito acerca deste tema e possíveis inovações na respectiva área.

Como ferramenta desta monografia foram utilizadas diversas bases de dados de trabalhos científicos, e efectuadas pesquisas de artigos desde o ano de 1995 até à data actual.

Desenvolvimento

1. Vírus de Imunodeficiência Humana

1.1. Breve introdução histórica

Em Junho de 1981 o *Centers for Disease Control* (CDC), instituição responsável pela vigilância epidemiológica dos Estados Unidos da América, divulgou um relatório que mencionava 5 casos de pneumonia (*Pneumocystis carinii*) em homens jovens homossexuais, anteriormente saudáveis, que mais tarde viria a ser reconhecido como Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Curran & Jaffe, 2011). Um mês depois, a mesma instituição, divulgou um segundo relatório onde constava ter ocorrido um surto de sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre as comunidades masculinas homossexuais de Nova Iorque e Califórnia, dentro de 6 meses tornou-se claro tratar-se de uma epidemia na qual se verificava imunossupressão e consequentemente, a ocorrência de infecções oportunistas. No ano de 1983 houve a primeira indicação de que este Síndrome de Imunodeficiência Adquirida era causado por um retrovírus, aquando do seu isolamento como um vírus com actividade de transcriptase reversa, sendo denominado actualmente como Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1). Mais tarde em 1986, outro retrovírus foi isolado o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (VIH-2).

As formas de transmissão tornaram-se conhecidas antes da identificação do agente etiológico, sendo as práticas sexuais identificadas como a principal via de transmissão do VIH, cerca de 75% a 80%, e as restantes formas, em menor percentagem, a transmissão de mãe para filho (vertical) e pela via sanguínea, mais concretamente pela partilha de material injectável entre os consumidores de substâncias estupefacientes ou transfusão sanguínea (Soares & Costa, 2011). É importante também referir que a transmissão VIH é dependente das propriedades biológicas do vírus, da sua concentração nos líquidos biológicos expostos, a natureza do hospedeiro assim como a sua susceptibilidade celular e capacidade imunológica (Levy, 2009).

Em 1985 foi desenvolvido pela *United States Food and Drug Administration* (FDA) um anticorpo de teste para identificar o vírus e realizar a avaliação de unidades de sangue para dádivas, assim como no diagnóstico. E em 1987 surgiu o primeiro

fármaco antiretroviral (ARV) que podia dar resposta e esperança ao tratamento, a zidovudina (AZT), nos vinte anos seguintes o arsenal terapêutico passou para duas dezenas de fármacos, pertencentes a cinco grupos terapêuticos diferentes, deste modo tornou-se possível impedir ou atrasar o aparecimento de resistência aos fármacos e progressão da doença.

1.2. Imunopatogénese

Nos anos 90, os aspectos da infecção pelo VIH assim como o próprio sistema imune dos seres humanos, começaram a ser esclarecidos. A infecção inicia com a integração do genoma viral através da adesão ao principal receptor celular CD4+ das células T (linfócito T), podendo também haver um co-receptor, uma quimiocina, que faz parte das proteínas integrantes de membrana (CXCR4, CCR5, CCR e/ou CCR8) e outras moléculas de adesão (Araújo & Almeida, 2013; Levy, 2009). Pelo vírus são infectados três tipos de populações celulares, os linfócitos T ou CD4+, os monócitos e os macrófagos, células microgliais e células dendríticas, no entanto, a maior parte da replicação viral ocorre em linfócitos CD4+, em sangue periférico ou tecido linfóide. Aquando da interação entre a glicoproteína do envelope viral e os respectivos receptores da membrana citoplasmática, ocorre a entrada da cápside viral na célula humana, e de seguida a transcrição e a integração. As células infectadas tornam-se reservatórios para os vírus e potenciais fontes de transmissão para outras células, pois estas adquirem capacidade de produzir novos viriões (Peterlin & Trono, 2003).

A infecção por VIH varia de indivíduo para indivíduo, no entanto, os factores mais importantes na progressão da doença são os níveis plasmáticos de RNA viral e a contagem de linfócitos CD4+. Na infecção primária surgem sintomas não específicos como febre, mal estar, faringites, candidíases orais, diarreias, linfadenopatias e perdas de peso. Neste momento as cargas virais são elevadas e existe um grande risco de transmissão, sendo de extrema importância o diagnóstico precoce, não só para o indivíduo infectado, mas para toda a população. Depois da infecção primária ocorre uma fase assintomática de duração variável, cerca de oito a dez anos, onde 50% dos doentes sem TARV, começam a desenvolver sinais da infeção, incluindo um decréscimo na contagem das células CD4+, chegando às 350/mm³ e à perda da capacidade imune, mais especificamente devido à depleção das células CD4+ e à

ausência de resposta das células CD8+ (Levy, 2009). Mais tarde surgem as doenças oportunistas como a tuberculose, pneumonia, herpes simplex, sarcoma de Kaposi, cancro cervical, meningite criptocócica, entre outras (Ekwaru et al., 2013).

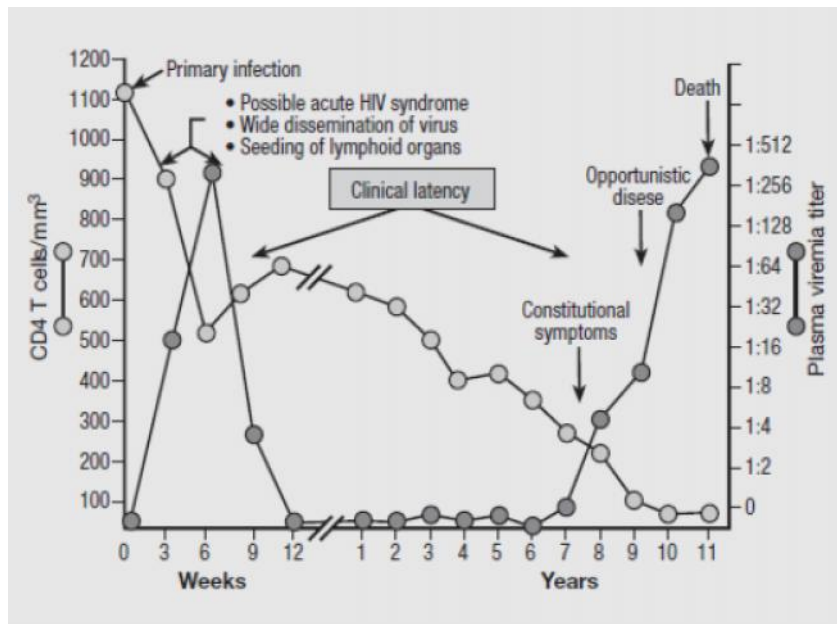


Figura 1- Evolução da infecção VIH sem terapia (Palmisano & Vella, 2011).

1.3. Epidemiologia da infecção pelo VIH

Segundo o último relatório da ONU (Organização das Nações Unidas) (UNAIDS, 2013) estima-se que em todo o mundo 34 milhões de pessoas vivem infectadas com VIH no final do ano de 2011, mais de cerca de 5 milhões que em 2001. A região da África Sub-Sahariana continua a ser a mais atingida com aproximadamente 1 em 20 adultos (4.9%) a viver com VIH. A nível Europeu estima-se haver cerca de 2.3 milhões de indivíduos infectados.

Em relação ao número de novas infecções, este continua a decrescer: o número de pessoas, adultos e crianças, a adquirirem o VIH em 2011 foi de 2.5 milhões, o que representa um decréscimo de 20% em relação a 2001, sendo que o declínio mais acentuado verificou-se nas Caraíbas (42%) e na África Sub-Sahariana (25%), reforçando a necessidade da intervenção contínua da terapêutica e dos esforços investidos na prevenção da transmissão da doença. Noutras regiões do mundo, desde 2001, verificou-se que o número de novos casos no Médio Oriente e no Norte de África,

mais concretamente em pelo menos nove países, aumentou em cerca de 35% (de 27 mil para 37 mil casos).

Na última década, as epidemias nacionais mudaram drasticamente, sendo que a incidência da infecção VIH entre adultos, em 39 países, reduziu para mais de 25%.

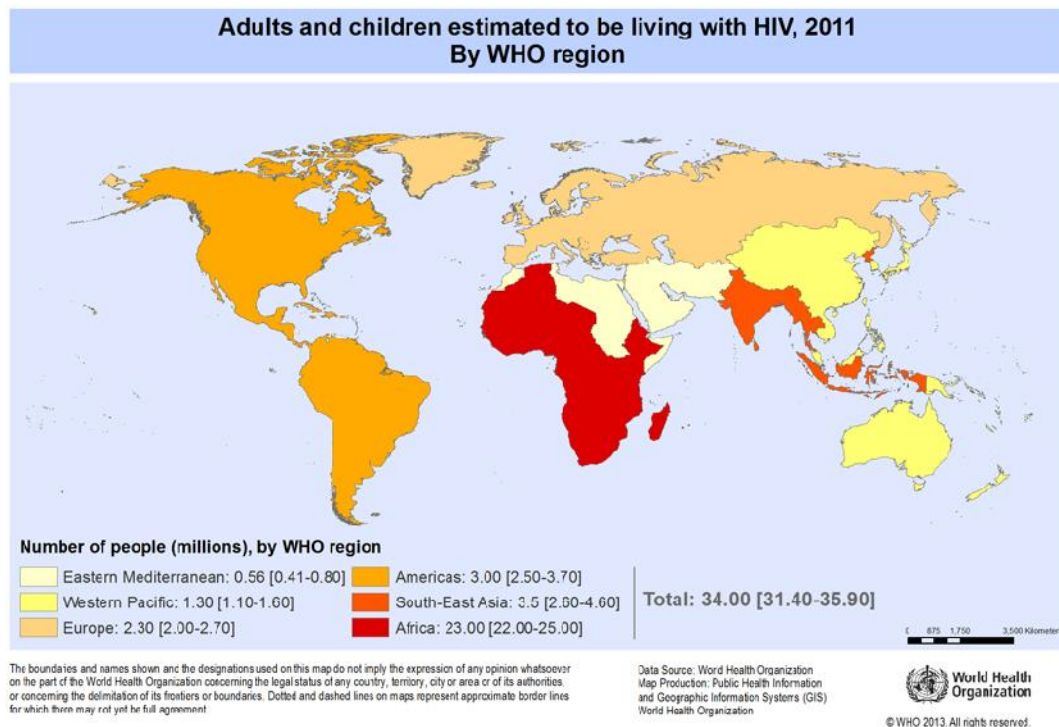


Figura 2- Prevalência global do VIH em 2011 (WHO, 2013)

O número de mortes por VIH começou a apresentar uma tendência decrescente em meados de 2000, devido ao aumento da acessibilidade à TARV, assim como aos cuidados prestados às pessoas infectadas. Em 2011, esta tendência continua a verificar-se, ainda assim contribuindo com a morte de 1.7 milhões de pessoas, mas apresentando uma melhoria de 24% em relação a 2005 (quando 2.3 milhões de mortes ocorreram).

2. Fármacos Antiretrovirais

2.1. Classes de antiretrovirais

Nos anos 60 foram aprovados os primeiros fármacos antiretrovirais, amantadina e rimantidina, para o tratamento da infecção pelo vírus *Influenza*, no entanto o seu mecanismo de acção só foi esclarecido cerca de vinte anos depois. Contudo com a evolução da biologia molecular moderna, tornaram-se acessíveis novas tecnologias que permitiram o rápido desenvolvimento destes fármacos no início dos anos noventa (Arts & Hazuda, 2012).

O percurso do VIH tem vindo a ser alterado ao longo dos anos pela TARV, contribuindo para o atraso da evolução da infecção até ao momento em que surgem as manifestações de doenças oportunistas, característica de um sistema imune em falência, reduzindo substancialmente a morbilidade e a mortalidade (Detels et al., 1998). A TARV conta actualmente com trinta fármacos que estão divididos em cinco classes distintas, tendo em conta o seu mecanismo de acção no ciclo de vida viral e o seu perfil de resistência, podendo ainda existir uma sub-classificação de acordo com a sua estrutura química: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTI), Inibidores não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTI), Inibidores da Protease (IP), Inibidores da Integrase e os Inibidores de Entrada que está dividida entre, os Inibidores de Fusão e os Coreceptores Antagonistas.

O marco na disponibilidade destes fármacos ocorreu em 1995-1996, permitindo a introdução da TARV combinada e até ao ano de 2010 a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprovou mais de vinte agentes ARV, baseada na sua eficácia clínica (Palmisano & Vella, 2011). Na tabela seguinte encontram-se descritas as diferentes classes de ARV, com os seus fármacos e respectivos mecanismos de acção:

Classe	Mecanismo de acção no ciclo viral	Fármaco	Nome Comercial
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTI)	Inibe a Transcriptase Reversa (TR), enzima envolvida na conversão da cadeia simples RNA em cadeia dupla DNA	Abacavir (ABC) Didanosina (DDI) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC) Zidovudina (AZT) Estavudina (d4T)	Ziagen Videx Viread Emtriva Epivir Retrovir Zerit
Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTI)	Inibe a TR, enzima envolvida na conversão da cadeia simples RNA em cadeia dupla DNA	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP)	Sustiva Viramune
Inibidores da Protease (IP)	Inibe a protease viral que catalisa a clivagem de proteínas virais essenciais na maturação do vírus	Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FAPV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Tipranavir (TPV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV)	Reyataz Prezista Lexiva Crixivan Viracept Aptivus Kaletra Invirase
Inibidores da Integrase	Inibem a enzima viral integrase que catalisa a inserção de DNA pró-viral no genoma do hospedeiro	Raltegravir (RGV)	Isentress
Inibidores de Entrada a) Antagonistas CCR5 b) Inibidores de Fusão	Inibe a ligação das glicoproteínas do envelope VIH ao coreceptor CCR5, inibindo a entrada viral	Maraviroc (MRC) Enfuvirtide (ENF)	Selzentry Fuzeon

Tabela 1- Lista das classes de ARV e mecanismos de acção (Adaptado de H. Garg, Joshi, & Mukherjee, 2013).

2.2. Regimes terapêuticos de TARV

No princípio dos anos 90, na fase inicial da utilização de ARV para o tratamento do VIH, estes fármacos eram administrados em regime monoterapêutico, mais tarde evoluiu para uma terapêutica combinada uma vez que se verificou um decréscimo da replicação viral, reduzindo assim os valores da carga viral para baixo dos limites de detecção (<50 cópias RNA/mL) (Collier et al., 1996), assim como um aumento de linfócitos CD4 (Autran et al., 1997) contribuindo para uma reconstituição significativa do sistema imune, e traduzindo-se numa maior eficácia farmacológica. Para além disso, a terapêutica combinada utilizando três ou mais agentes antiretrovirais é dirigida a pelo menos dois alvos moleculares do ciclo viral, reduzindo as doenças oportunistas (Moore & Chaisson, 1999), assim como as resistências virais, tendo em conta a grande capacidade de mutação do vírus em cada replicação do seu genoma (Coffin, 1995).

A OMS tem produzido desde 2002 orientações sobre o uso de fármacos ARV para adultos, adolescentes e crianças, bem como profilaxia e tratamento em mulheres grávidas. Para além disso a OMS também fornece orientações acerca do teste de VIH, aconselhamento, prevenção, aspectos sobre os cuidados gerais para pessoas que vivem com o VIH, monitorização e gestão da toxicidade dos fármacos. Segundo esta organização, "A total implementação progressiva destas orientações poderá evitar perto de 3 milhões de mortes relacionadas com a SIDA e 3,5 milhões de novas infecções pelo VIH, entre 2013 e 2025" (OMS, 2013).

Tendo em conta as mais recentes guidelines da OMS, de Junho de 2013, para adolescentes e adultos incluindo mulheres grávidas com teste de diagnóstico para VIH confirmado, é recomendado iniciar TARV quando a contagem de linfócitos CD4 é ≥ 500 células/mm³, ou uma contagem de 350 células CD4 ou inferior, independentemente da presença ou ausência de sintomas.

A terapêutica de primeira linha deve consistir em dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI) combinado com um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI). Como regime de TARV de primeira linha recomenda-se tenofovir mais lamivudina ou emtricitabina e ainda efavirenz (TFD + 3TC (ou FTC) e EFV), numa combinação de dose fixa. Se o regime descrito anteriormente for contra-indicado ou estiver indisponível, recomenda-se uma das seguintes opções:

- AZT+3TC+EFV
- AZT+3TC+NVP
- TDF+3TC (ou FTC) + NVP

Após a instituição da terapêutica o doente deve ser monitorizado seis meses depois, de forma a avaliar a resposta à TARV e à possibilidade de insucesso do tratamento, assim como à sua optimização e ajuste. As abordagens de monitorização passam pela avaliação laboratorial da quantificação da carga viral e da contagem de linfócitos CD4.

Quando se verifica a falha terapêutica de primeira linha, esta deve ser alterada para uma de segunda linha, constituída por dois NRTI e um inibidor da protease reforçado por ritonavir. Os regimes recomendados são os seguintes:

- Perante o insucesso de um regime de primeira linha baseado em TDF + 3TC (ou FTC), usar AZT + 3TC como o NRTI essencial para regimes de segunda linha
- Perante o insucesso de um regime de primeira linha baseado em AZT ou d4T + 3TC, usar TDF + 3TC (ou FTC) como o NRTI essencial para regimes de segunda linha.

Em relação aos regimes terapêuticos de terceira linha, estes devem ser desenvolvidos nos programas nacionais e devem incluir novos fármacos com risco mínimo de resistência cruzada a regimes anteriormente usados, incluindo outras classes de ARV, tais como inibidores da integrase, NNRTI e IP de segunda geração.

3. Complicações no VIH associadas à sua terapêutica

Ainda na ausência de uma vacina eficaz, o tratamento do VIH baseia-se nos fármacos ARV que permitem a supressão da replicação viral, prolongando a vida dos pacientes infectados. No entanto o uso da TARV tem as suas limitações, sendo que um dos efeitos adversos mais comuns associados são as complicações cardiovasculares (Aberg, 2009) que incluem miocardite, aterosclerose, hipertensão pulmonar, disfunção ventricular, endocardite. As doenças cardiovasculares foram associadas à infecção VIH antes da TARV, apesar de que a razão pelos quais estes eventos ocorrem ainda não estar bem definida, mas parece estar relacionada com a invasão directa do tecido miocárdico pelo VIH, a invasão de patogénios oportunistas, disfunções na citoquinas, alterações no sistema nervoso autónomo, perturbações autoimunes, dislipidémia, disfunção endotelial e tumores associados à doença, como o Sarcoma de Kaposi (H. Garg et al., 2013). Para além da contribuição cardiovascular dos distúrbios lipídicos, a infecção viral, por si só, contribui para um acréscimo do risco cardiovascular através de diferentes mecanismos:

3.1. Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é uma característica fisiopatológica conhecida na aterogénese precoce, revelando-se um factor de doença cardiovascular, onde se verifica uma elevação da Proteína C Reactiva (Hsue et al., 2009), uma maior incidência de placas ateroscleróticas nas artérias femorais e carotídeas (Periard et al., 2008) com sinais ecográficos de aumento da sua espessura (Grunfeld et al., 2009). De acordo com diferentes estudos, a disfunção endotelial resulta de uma lesão imunológica indirecta potenciada pelo vírus, fármacos e agentes infecciosos.

3.2. Endotoxinas microbianas

Na população VIH não tratada constatou-se o aumento de endotoxinas microbianas na circulação sistémica, os quais foram associados a aumento de eventos cardiovasculares, verificando-se ainda que mesmo valores baixos em circulação

prolongada, representam um mediador pró-inflamatório de aterosclerose (Stoll, Denning, & Weintraub, 2004).

3.3. Indução de estado pró-trombótico

Múltiplos estudos documentaram um aumento de marcadores pró-trombóticos em indivíduos não tratados, a activação endotelial através de moléculas de adesão solúveis e proteínas pró-coagulantes (factor de von Willebrand e factor do plasminogénio tecidual) (Raimundo et al., 2010). A destruição de linfócitos T CD4+ pelo VIH resulta num aumento de partículas membranares com capacidade de induzir disfunção endotelial, através da redução da capacidade de vasodilatação potenciada pelo óxido nítrico e prostaciclina (Martin et al., 2004). Para além disso algumas das proteínas do VIH também têm influência no estado do endotélio, a glicoproteína de superfície gp120 é responsável pela apoptose de células endoteliais e estimulação dos macrófagos, levando à lesão endotelial directa (Skowrya, Zdziechowicz, Mikula, & Wierci ska-Drapało, 2012). Elevados valores plasmáticos de D-Dímero encontram-se associados ao aumento da mortalidade em doentes infectados com VIH (Kuller et al., 2008), assim como deficiência da proteína S, aumento dos anticorpos anti-fosfolipídicos e anticardiolipina (Brew & Miller, 1996).

4. Lipodistrofia no VIH

As lipodistrofias foram descritas na literatura médica pela primeira vez há mais de cem anos atrás, contudo acerca de treze foram reconhecidas um novo tipo de lipodistrofias associada à infecção viral, especificamente com o vírus da imunodeficiência humana, em doentes tratados com ARV especialmente com inibidores da protease e inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (Carr et al., 1998). Esta condição revela-se em distúrbios lipídicos heterogéneos caracterizados por uma perda selectiva de massa gorda (A. Garg, 2000). A informação actual, em relação a este tipo de lipodistrofia, sugere que a condição é causada por uma interação complexa envolvendo os efeitos adversos da TARV, a severidade da própria doença e factores genéticos e adquiridos do hospedeiro (Wohl et al., 2006).

Hospedeiro	Terapia	Doença
Idade	Agente específico	Duração
Sexo	Duração	Estado do sistema imune
Etnia		Restabelecimento do estado imune
Genética individual		
Índice de massa corporal		
Dieta		
Exercício		
Comorbilidades		

Tabela 2- Lipodistrofias associadas ao VIH, associações epidemiológicas (Adaptado de Singhanian & Kotler, 2011).

De acordo com os estudos, no início do ano 2000, em cerca de 20 a 80% dos doentes VIH tratados foram diagnosticadas lipodistrofias, com severas dislipidémias e insulino-resistências, alterando a tolerância à glucose e consequente desenvolvimento de diabetes (Vigouroux, Caron-Debarle, Le Dour, Magré, & Capeau, 2011). Os efeitos lipídicos associados à terapêutica antiretroviral incluem:

- Aumento de triglicéridos
- Aumento de colesterol total
- Aumento de colesterol VLDL

- Aumento do colesterol LDL

A lipodistrofia induzida pela TARV com inibidores da protease surge normalmente dois anos ou mais após o início da terapêutica, sendo que a maioria dos doentes desenvolve uma síndrome de redistribuição corporal de tecido adiposo com perda de massa (lipoatrofia) no rosto, membros superiores, e pernas (femoro-gluteal). A lipohipertrofia habitualmente representa uma acumulação adiposa na zona visceral central, abdómen e tronco, peito, na região dorsocervical (denominada a bossa de búfalo), no queixo (duplo queixo), lipomas no fígado e nos músculos.

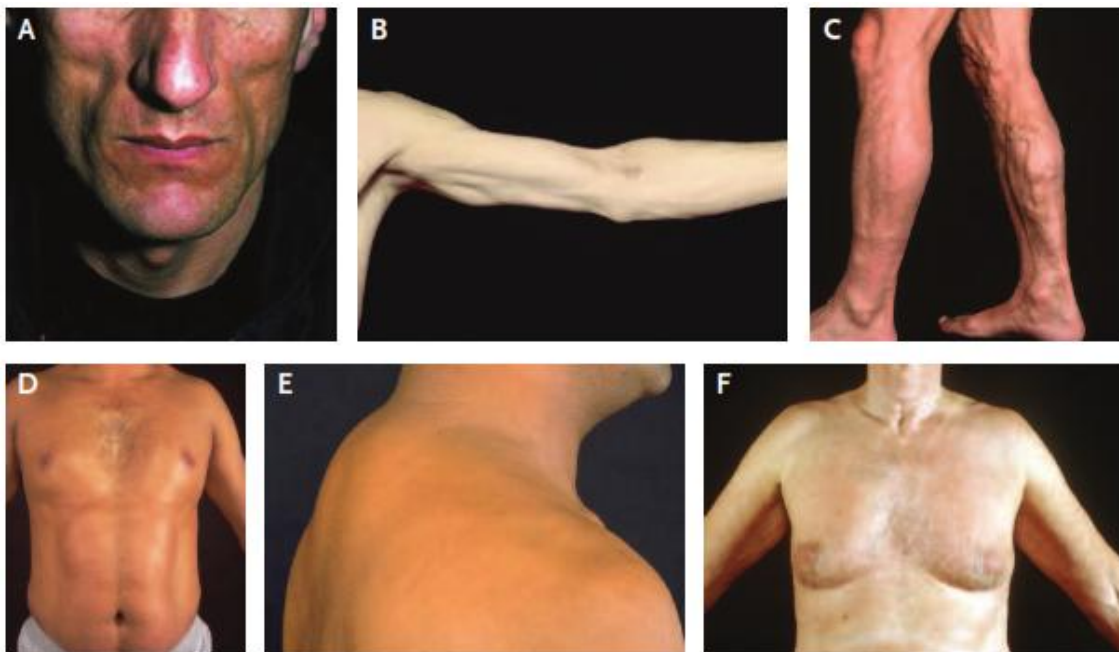


Figura 3- Síndrome de Lipodistrofia associado ao VIH, manifestando-se na forma de lipotrofia na face e braços (A e B), lipohipertrofia nas pernas, abdómen e nuca (C, D e E) e ginecomastia (F) (Hendricks & Gorbach, 2009).

Segundo Tsuda, da Silva, Machado, e Fernandes (2012), a região mais afectada pela lipoatrofia é a face e a mais afectada pela lipohipertrofia é o abdómen, e pela forma mista, o conjunto de alterações no abdómen, face, membros superiores e inferiores, verificando-se que a maioria dos doentes VIH exibem esta forma. Os fenótipos lipodistróficos diferem entre homens e mulheres, sendo que o género feminino ganha mais tecido adiposo central, tanto visceral como superficial e perdem-nos menos ao nível dos membros inferiores, relativamente aos homens (McComsey et al., 2009).

Com a continuidade da terapêutica a perda de tecido adiposo tem tendência a piorar e não se verifica inversão desta situação mesmo com a interrupção do tratamento com IP (A. Garg, 2011).

4.1. Lipodistrofia e NRTI

Diversos estudos evidenciaram que os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa podem causar toxicidade mitocondrial através da inibição da DNA polimerase α nos tecidos gordos e outros, interferindo no metabolismo respiratório oxidativo. Como foi mencionado anteriormente os NRTI interrompem a replicação viral através da inibição do processo de transcrição reversa, uma vez que devido às suas semelhanças estruturais com os nucleótidos endógenos, os NRTI são incorporados no DNA viral. Consequentemente por haver ausência de um grupo hidroxilo terminal 3', os nucleótidos análogos não se conseguem ligar de forma a estabelecer a ligação fosfodiéster, levando assim a uma terminação prematura da replicação do DNA viral. As semelhanças estruturais dos NRTI com os nucleótidos permitem que hajam diferentes processos celulares afectados, nomeadamente os que envolvem nucleótidos. O alvo da toxicidade dos NRTI é a DNA polimerase- α , enzima mitocondrial (Lim & Copeland, 2001), necessária para a replicação do DNA mitocondrial e síntese dos complexos enzimáticos do ciclo dos ácidos tricarboxílicos usados para gerar ATP (Sattler, 2008). Uma vez que a sua inibição resulta numa redução de DNA mitocondrial, assim como redução da produção de proteínas mitocondriais, levando a uma disfunção mitocondrial. Considerando que os miócitos são células intensamente dependentes de mitocôndrias para produção de energia para desempenhar a sua função fisiológica, estes são os mais susceptíveis de serem afectados por uma terapêutica com NRTI, resultando em cardiomiopatia (Lund & Wallace, 2004).

Os efeitos tóxicos dos NRTI não se limitam só ao mecanismo de cardiotoxicidade por inibição da DNA polimerase α , diversos estudos sugerem que outras funções mitocondriais também podem ser afectadas, incluindo a inibição do transporte de nucleósidos (Dolce, Fiermonte, Runswick, Palmieri, & Walker, 2001) assim como a inibição de cinases envolvidas na fosforilação de nucleósidos (Kohler et

al., 2008), sendo ambos os processos importantes para a replicação de DNA mitocondrial.

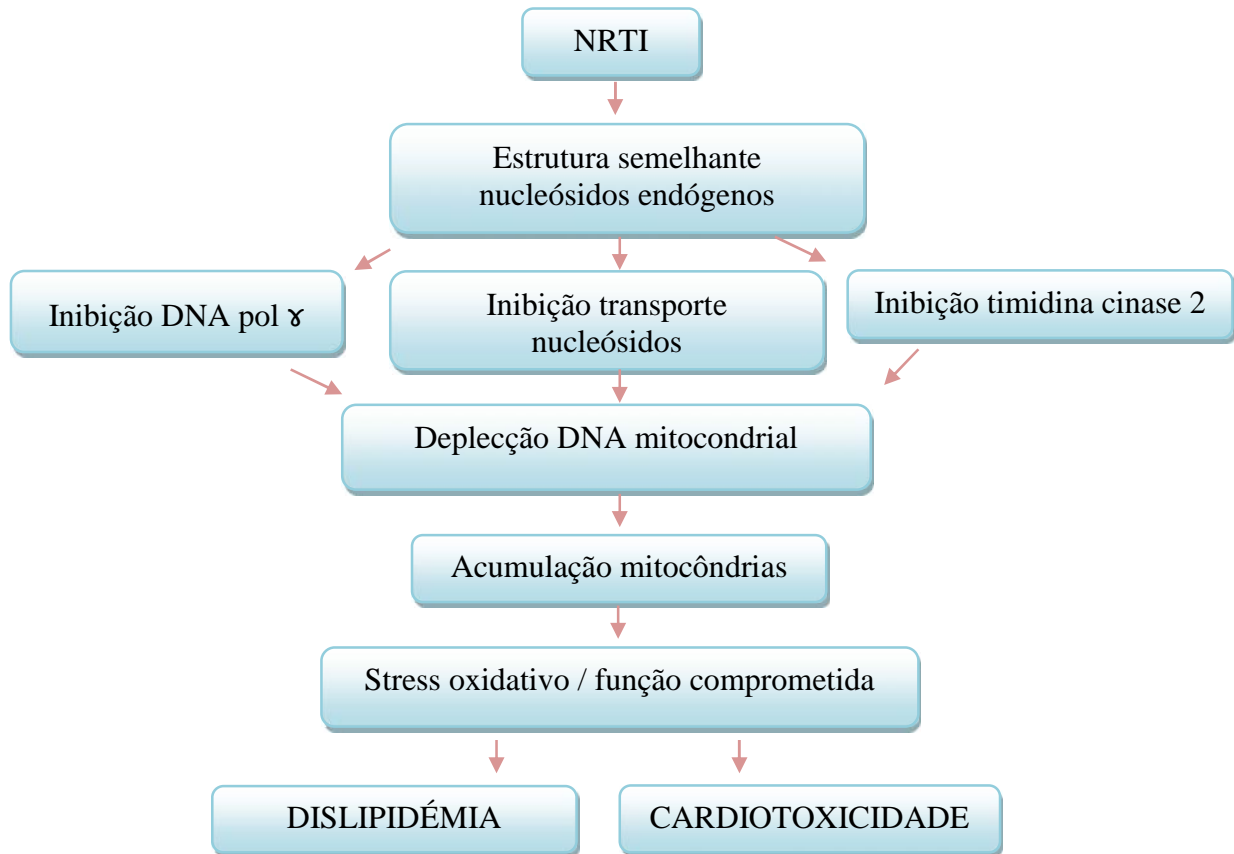


Figura 4- Mecanismos de toxicidade dos NRTI (Adaptado de H. Garg et al., 2013)

O uso de NRTI inibe a enzima Timidina Cinase 2, que é necessária para a produção de Timidina Trifosfato, cuja depleção conduz a uma inibição da replicação mitocondrial, resultando novamente numa reparação mitocondrial deficiente. É ainda de salientar outro efeito negativo da redução do número de novas mitocôndrias, a acumulação de organelos mais velhos, stress oxidativo e a geração de espécies reactivas de oxigénio que estão relacionadas no controlo da diferenciação de adipócitos e proliferação de pré- adipócitos (Domingo, Estrada, López-Aldeguer, Villaroya, & Martínez, 2012). É importante referir que os danos oxidativos associados a uma terapêutica com NRTI podem melhorar através da administração de elevadas doses de antioxidantes como o resveratrol (Gao et al., 2011) e vitamina C (García de la Asunción et al., 2004).

A propensão de causar dislipidémia dos diferentes NRTI está sumarizada na seguinte tabela:

ALTA	<ul style="list-style-type: none"> • Estavudina (d4T, Zerit®)
INTERMÉDIA	<ul style="list-style-type: none"> • Didanosina (ddI, Videx®) • Zidovudina (AZT, ZDV, Retrovir®, Trizivir® e Combivir®)
BAIXA	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC, Ziagen®, Epsicom® e Trizivir®) • Emtricitabina (FTC, Emtriva®, Atripla® e Truvada®) • Lamivudina (3TC, Epivir®, Combivir® e Trizivir®) • Tenofovir (TDF, Viread®, Atripla® e Truvada®)

Tabela 3- Capacidade de induzir dislipidémia dos diferentes NRTI (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011)

4.2. Lipodistrofia e IP

Os inibidores da protease revelaram-se como novos fármacos no tratamento do VIH em casos de resistência viral à terapêutica de primeira linha, contudo apresentam desvantagens, uma das quais a mais importante, a sua capacidade de provocar alterações no perfil metabólico do doente, devido à homologia parcial da protease do VIH com duas porções de proteínas humanas envolvidas no metabolismo lipídico e na regulação dos adipócitos (H. Garg et al., 2013). Doentes com esta terapêutica revelam um aumento plasmático de colesterol, triglicéridos e apolipoproteína B, levando a dislipidémia. A administração de IP está relacionada com a inibição de subunidade 20S do complexo de degradação proteossomal, responsável pela diminuição de degradação do SREBP-1 e 2 (do inglês *Sterol regulatory element binding protein-1* e 2) e factores de transcrição que regulam os genes responsáveis pela biossíntese de lípidos no fígado e nas células adiposas, causando assim dislipidémia (Hui, 2003). Estes fármacos também têm a capacidade de inibir a enzima zinco metaloprotease ZMPSET24, induzindo à acumulação de prelamina A nas células que está relacionada com o factor de transcrição SREBP-1, levando também à desregulação lipídica (Freitas, Carvalho, Souto, Sarmiento, & Medina, 2013). O efeito adverso dos IP não está limitado a este metabolismo, o glucídico também é afectado por eles, pois inibem o transportador para a glucose (GLUT-4) nos adipócitos e células musculares, levando a diabetes tipo 2 com insulino

resistência (H. Garg et al., 2013). É de referir também que um dos maiores efeitos dos IP nos hepatócitos é o aumento da expressão de genes lipogénicos, revelando-se numa produção mais intensa de triglicéridos e colesterol, por outro lado, nos adipócitos pode haver apoptose ou autofagia através da via UPR (do inglês *Unfolding Protein Response*).

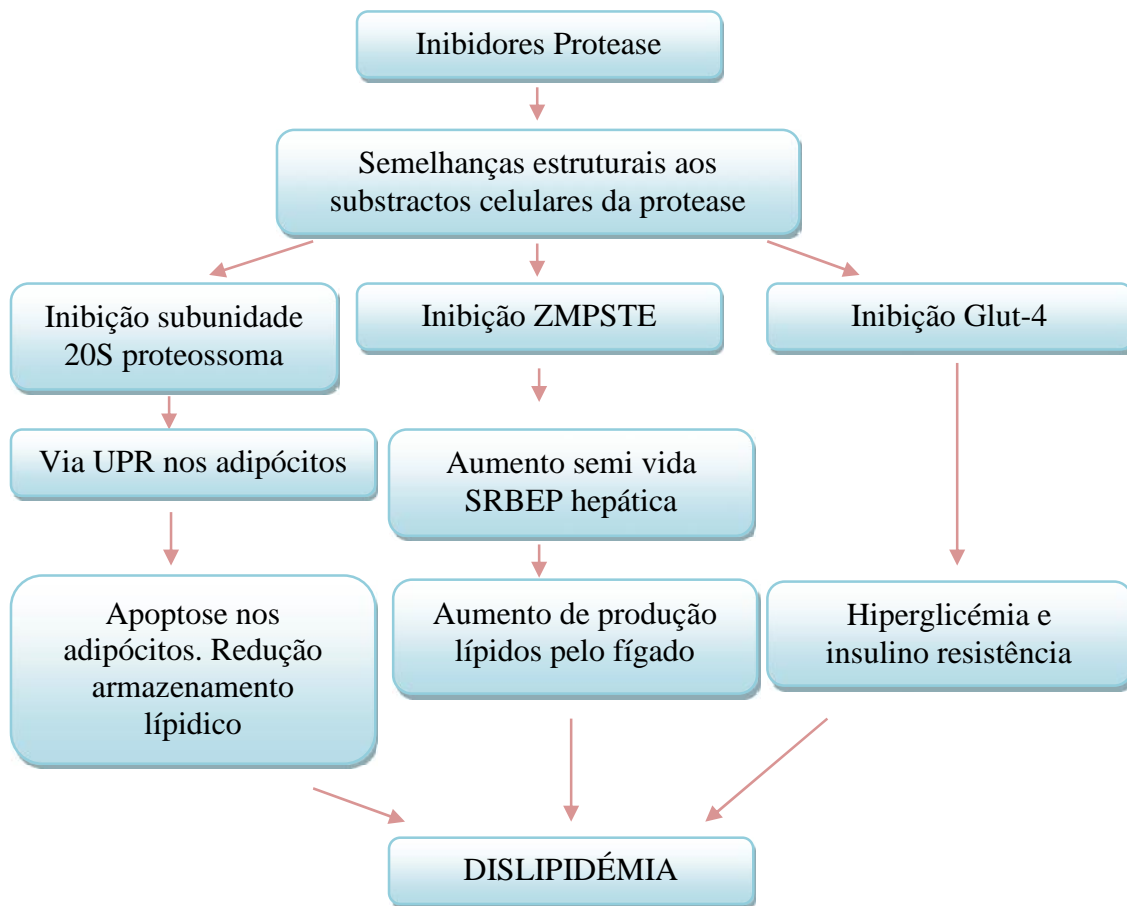


Figura 5- Mecanismos de toxicidade dos Inibidores da Protease (H. Garg et al., 2013)

A via UPR é uma resposta celular à acumulação de proteínas nativas no lúmen do retículo endoplasmático (RE), e em consequência de stress celular devido a danos químicos, mutações génicas, insuficiência de nutrientes, diferenciação celular e infecções por diferentes patogénios, o enrolamento proteico é bastante afectado, por conseguinte, os compartimentos responsáveis por essa função possuem mecanismos que permitem a correcção de proteínas nessas condições (Mori, 2009). A via UPR permite à célula identificar o aumento de proteínas incorrectamente enroladas no RE, aumentar a capacidade celular de enrolamento correcto ou ainda induzir a sua degradação através

de sinalização celular. Quando ocorre um excesso de proteínas por enrolar, a via UPR pode ainda induzir à célula autofagia ou apoptose.

Um dos maiores efeitos dos IP nos hepatócitos é o aumento da expressão dos genes lipogénicos, resultando num aumento da produção de colesterol e triglicéridos. Os efeitos dos IP não estão só limitados ao metabolismo lipídico, estando também associados à diabetes tipo 2 (Samaras et al., 2007) e síndrome metabólica (Worm et al., 2010).

De acordo com o IP utilizado, a sua capacidade para induzir dislipidémia varia, essas características estão evidenciadas na seguinte tabela:

ALTA	<ul style="list-style-type: none">• Fosamprenavir - Ritonavir (Lexiva®- Norvir®)• Lopinovir - Ritonavir (Kaletra®)• Tipranavir - Ritonavir (Aptivus®- Norvir®)
INTERMÉDIA	<ul style="list-style-type: none">• Indinavir - Ritonavir (Crixivan® - Norvir®)• Nelfinavir - Ritonavir (Viracept®)
BAIXA	<ul style="list-style-type: none">• Atazanavir - Ritonavir (Reyataz® - Norvir®)• Darunavir - Ritonavir (Prezista® - Norvir®)• Saquinavir - Ritonavir (Invirase® - Norvir®)

Tabela 4- Capacidade de indução de dislipidémia dos diferentes IP (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011)

Segundo um estudo recente em experimentação animal, durante quatro semanas ratos foram sujeitos a uma administração clinicamente relevante de lopinovir/ritonavir e avaliados em termos bioquímicos, metabólicos e neurocomportamentais. Concluindo-se que as perturbações metabólicas associadas à síndrome induzida pelos ARV está implicada no agravamento das funções cognitivas, por lesão cerebrovascular com um decréscimo de marcadores sinápticos e sinais inflamatórios (Gupta et al., 2012).

4.3. Lipodistrofia e NNRTI

O uso de inibidores não nucleósidos da transcriptase (NNRTI) efavirenz e nevirapina, resulta num aumento dos níveis de colesterol HDL em cerca de 8 a 10 mg/dL (Van Leth et al., 2004), sem se verificar aumento ou decréscimo no colesterol total. Habitualmente o uso desta classe de fármacos não se traduz num perfil lipídico aterogénico e como tal não se encontra associado ao aumento de risco cardiovascular.

4.4. Lipodistrofia e inibidores da integrase e de entrada

Em relação às restantes classes de antiretrovirais, os inibidores da integrase, raltegravir e inibidores de entrada, maraviroc e enfuvirtide, aparentam relativamente efeitos neutros nos lípidos.

Na tabela seguinte encontram-se resumidos os efeitos das diferentes classes de fármacos no metabolismo lipídico:

Classe	Fármaco	Abreviatura	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Dislipidémia
NRTI	Estavudina	D4T	+++	++	++
	Zidovudina	AZT, ZDV	++	+	+
	Didanosina	Ddl	+/-	+/-	+
	Lamivudina	3TC	0	0	+
	Abacavir	ABC	0	0	+
	Tenofovir	TDF	0	0	0
	Emtricitabina	FTC	0	0	0
IP	Ritonavir	RTV	+/-	+	+++
	Indinavir	IDV	+/-	+	+
	Nelfinavir	NFV	+/-	+	++
	Lopinavir	LPV	+/-	+	++
	Amprenavir	APV FPV	+/-	+	+
	Fosamprenavir				
IP	Saquinavir	SQV	+/-	+	+/-
	Atazanavir	ATV	0	++	+/-

Classe	Fármaco	Abreviatura	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Dislipidémia
	Darunavir	DRV	0	+	+/-
NNRTI	Efavirenz	EFV	+/-	+/-	++ HDL
	Nevirapina	NVP	0	0	+ HDL
Inibidores	Raltegravir	RAL	?	?	0
Integrase					
Inibidores	Maraviroc	MVC	?	?	0
entrada					
	Enfuvirtide	T20	?	?	0

Tabela 5- Fármacos antiretrovirais e o seu efeito no metabolismo lipídico (Adaptado de Caron-Debarle, Lagathu, Boccara, Vigouroux, & Capeau, 2010).

Através da interpretação da tabela verifica-se toxicidade dos NRTI de primeira geração estavudina e zidovudina, particularmente no tecido adiposo, com uma reacção adversa bem marcada, que já não se apresenta nos NRTI de nova geração. Em relação aos IP, são também responsáveis alterações metabólicas, mais evidenciadas com o ritonavir, um inibidor do citocromo P450, prescrito em conjunto com outro IP, de forma a manter as suas concentrações séricas, sendo também responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular. Os NNRTI podem estar envolvidos em alterações do tecido adiposo e são responsáveis por modificações lipídicas. Os inibidores da integrase e de entrada ainda não revelaram modificações nos parâmetros avaliados.

5. Doença cardiovascular e risco associado

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica é um distúrbio crónico que se desenvolve de forma insidiosa ao longo da vida, normalmente manifesta sintomas quando já se encontra numa fase avançada da patologia. As doenças cardiovasculares permanecem a maior causa de morte prematura na Europa, encontrando-se associadas a estilos de vida inadequados, especialmente o tabaco, hábitos de dieta não saudáveis, sedentarismo e stress psicossocial.

Segundo a OMS mais de três quartos da mortalidade relacionada com as doenças cardiovasculares podem ser evitadas através de uma simples alteração do estilo de vida e como tal, a Sociedade Europeia de Cardiologia tem vindo a criar ao longo dos anos, orientações dirigidas à população em geral, políticos e profissionais de saúde, com “o objectivo de erradicar, eliminar ou minimizar o impacto das doenças cardiovasculares e a sua incapacidade associada” (Perk et al., 2012), com base na medicina de evidência e epidemiologia cardiovascular.

O risco cardiovascular (RCV) caracteriza-se como a possibilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico num período de tempo definido, sendo que o risco total cardiovascular estima o risco considerando factores importantes como a idade, o género, a pressão arterial, o tabaco e os valores lipídicos. Este cálculo de risco total permite, num determinado contexto de factores do doente, verificar o risco do evento cardiovascular, fornecendo ao clínico uma capacidade de decisão mais rápida e precisa.

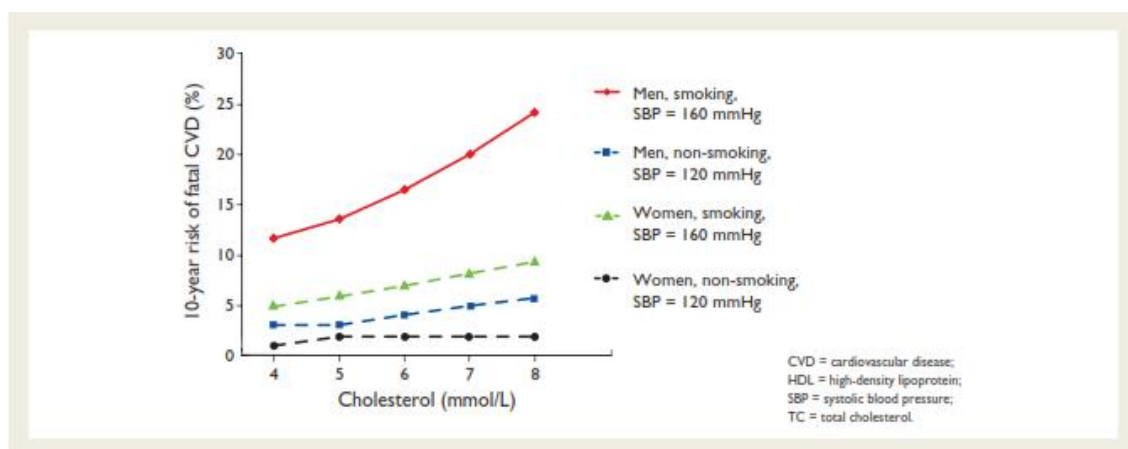


Figura 6- Relação entre colesterol total/HDL e o risco de um evento cardiovascular em 10 anos, entre homens e mulheres de 60 anos, com e sem factores de risco (Perk et al., 2012).

Na figura acima encontra-se explícita a diferença de risco cardiovascular entre homens e mulheres de 60 anos de idade, com diferenças no facto de serem ou não fumadores, nos valores de pressão arterial e colesterol. A figura mostra que o efeito dos lípidos numa mulher não fumadora é ligeiro, passando para cerca de 5% de probabilidade e risco cardiovascular numa mulher fumadora. Assim como o facto de ser homem, traduz-se num acréscimo ao RCV.

Para avaliar o RCV em pessoas aparentemente saudáveis foram desenvolvidas tabelas, o sistema SCORE (do inglês *Systematic Coronary Risk Evaluation*), baseadas em dados provenientes da avaliação de 12 estudos europeus que envolveu 205 178 participantes entre 1970 e 1988, permitindo estimar o risco de ocorrência de um primeiro evento cardiovascular em 10 anos (De Backer et al., 2003).

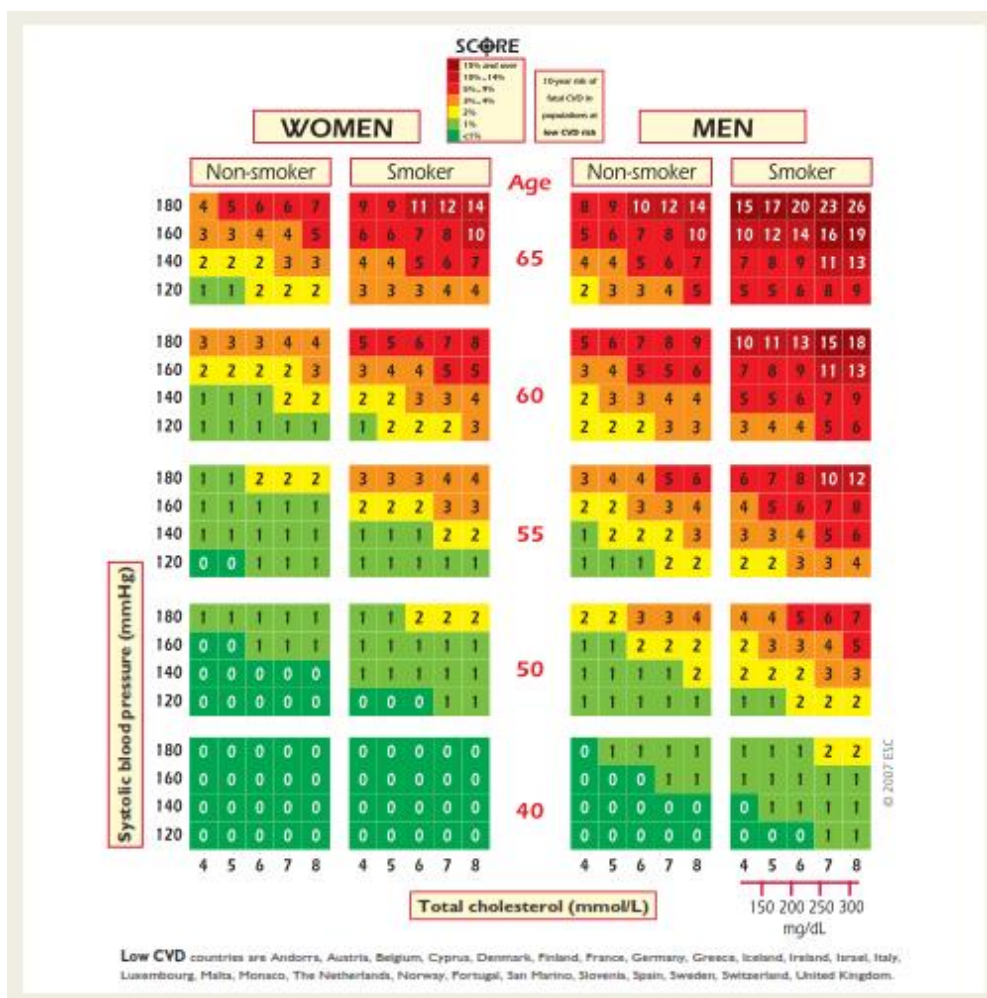


Figura 7- Tabela SCORE de risco cardiovascular fatal em 10 anos (Perk et al., 2012)

A avaliação do RCV define-se como muito alto, quando o SCORE calculado é 10%, alto quando apresenta valores 5 e <10%, moderado quando se encontra 1% e a <5% e de baixo risco em indivíduos com um SCORE <1%. O RCV também pode ser superior ao indicado no sistema SCORE devido a situações de excesso de peso, diabetes, dislipidémias, patologias renais e história familiar de DCV prematura.

5.1. Risco cardiovascular e as dislipidémias

O metabolismo lipídico pode apresentar diferentes formas de disfunção, reflectindo-se em alterações funcionais e de concentração das lipoproteínas plasmáticas. As dislipidémias podem estar relacionadas com outras patologias ou devido à interacção entre a predisposição genética do indivíduo e factores ambientais, desempenhando um papel determinante no desenvolvimento de DCV (Reiner et al., 2011).

O colesterol transportado nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), é o que tem mais participação na origem de lesões ateroscleróticas, porque devido à sua dimensão e conteúdo em colesterol, estas partículas são mais aterogénicas. Por conseguinte o colesterol LDL é principal alvo das intervenções farmacológicas antidislipidémicas cujo objectivo se resume à redução do risco cardiovascular.

5.2. Risco cardiovascular na infecção VIH

No caso particular dos doentes com infecção VIH, a diferenciação recai sobretudo na conjugação de três elementos que, traduzem um risco cardiovascular acrescido. O grupo de factores em questão envolve o próprio doente/hospedeiro, a infecção VIH e a terapêutica antiretroviral. Em relação à infecção VIH, em replicação viral activa, esta determina um estado de perturbações metabólicas, disfunção endotelial, inflamação e predisposição trombótica, acelerando assim o crescimento das lesões ateroscleróticas, com maior probabilidade de ocorrer enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Deste modo a infecção VIH é uma causa de doença cardiovascular em idade prematura, pelo que o controlo dos

factores de risco, são uma prioridade na prevenção cardiovascular neste grupo de doentes. Em muitos casos, existem outras comorbilidades em simultâneo como a diabetes, hipertensão, co-infecção de Hepatite C que contribuem para o aumento do RCV.

O processo aterosclerótico, nesta patologia encontra-se acelerado; segundo estudos “a infecção por VIH acelera em dez anos o envelhecimento das artérias, devido à acumulação de gordura e à fibrose nas paredes” (*O risco cardiovascular nos doentes com VIH*, 2012), ou seja este processo é resultado da inflamação causada pela infecção, assim como pela acção do sistema imunitário e da TARV.

6. Gestão do doente com dislipidémia

As alterações de estilo de vida são recomendações cujo objectivo é reduzir os níveis séricos de colesterol total, especialmente o colesterol LDL que podem aumentar o risco cardiovascular. A gestão do doente VIH com dislipidémia e alterações do tecido adiposo passa por avaliações periódicas, modificações de estilo de vida, complementação com terapêutica adicional e, se for necessário, intervenções cirúrgicas:

6.1. Alterações do estilo de vida, abordagem não farmacológica

Os valores de colesterol LDL são afectados por três componentes obtidos através da dieta: gorduras saturadas, colesterol e gorduras insaturadas, sendo dos mencionados, as gorduras saturadas apresentam um maior impacto no perfil lipídico do doente, que são encontradas predominantemente em carnes ou derivados de carne (aves, porco, vaca e enchidos), produtos lácteos (queijos e leite) e alguns óleos vegetais como o de côco e de palma. O colesterol da dieta provém de produtos exclusivamente animais como carnes, gemas de ovo e lacticínios e a recomendação de ingestão diária deve ser inferior a 200 mg/dia (Dubé & Cadden, 2011).

Tendo em conta os diferentes tipos de gorduras provenientes da dieta, a recomendação da Sociedade Europeia de Cardiologia é que estas representem 25-35% das calorias diárias ingeridas, sendo que a ingestão de gorduras saturadas deverá ser inferior a 7%. Deve haver incentivo em relação ao consumo de gorduras insaturadas presentes em peixes como o salmão, cavala e atum igualmente rico em ómega 3, que contribui para o decréscimo de triglicéridos, assim como vegetais, azeitonas, azeite, abacate, cereais.

As fibras vegetais solúveis, como por exemplo a *psyllium*, por formação de um gele, são indicadas para impedir a absorção de colesterol LDL através da membrana intestinal (Brown, Rosner, Willett, & Sacks, 1999), sendo a sua recomendação de ingestão diária 10 a 25g.

O exercício físico deve ocorrer de forma regular com a duração de pelo menos trinta minutos de duração, particularmente exercício aeróbio para melhorar a dislipidémia e a insulino resistência nos doentes VIH uma vez que pode reduzir os

triglicéridos em cerca de 25% quando associado a restrições dietéticas, assim como pode diminuir gordura visceral e abdominal (Falco, de Oliveira Castro, & Silveira, 2012; Koutkia & Grinspoon, 2004; Yarasheski et al., 2001) e aumentar os valores de colesterol HDL.

6.2. Terapêutica hipolipemiante

À semelhança da população em geral, que é orientada segundo as *guidelines* estabelecidas, os fármacos utilizados no tratamento da dislipidémia são os mesmos, mas com uma maior importância na escolha destes. A resposta à terapêutica hipolipemiante pode estar atenuada nos pacientes sob TARV, quando comparados com a população em geral e como tal, devido à sua elevada prevalência é necessário avaliar o metabolismo lipídico neste grupo específico. A avaliação laboratorial deve ser realizada 6 meses depois de ser iniciada a TARV de forma a quantificar não só a resposta à própria doença como as reacções adversas inerentes ao tratamento.

Em resposta ao quadro de dislipidémia, a substituição de TARV deverá ser ponderada de acordo com o perfil genotípico do doente e a história terapêutica prévia, visto que devido à origem multifactorial desta alteração metabólica, a substituição poderá acarretar riscos acrescidos, assim como potenciar interacções medicamentosas e reacções adversas.

Segundo um estudo foram comparadas duas abordagens terapêuticas no tratamento da dislipidémia, a modificação TARV versus o uso de hipolipemiantes, sendo que foi observado maior decréscimo de colesterolémia total e trigliceridémia nos grupos tratados com pravastatina e benzafibrato comparados com os que fizeram substituição terapêutica de IP por NNRTI (Calza et al., 2005). Por conseguinte, torna-se um aspecto importante a ser considerado pelos clínicos, que está relacionado com a eficácia da terapêutica hipolipemiante no contexto do VIH e a sua potencial interacção farmacocinética com os ARV.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis verificou-se que a administração de um inibidor da protease lopinavir/ritonavir resultou numa redução de 41% da AUC do gemfibrozil (Busse et al., 2009). Assim como o IP efavirenz induz o metabolismo das três estatinas mais usadas, reduzindo a sua concentração em 34% da atorvastatina, 40% da pravastatina e 58% da sinvastatina (Gerber et al., 2005). Posto isto é de extrema

importância que os clínicos mantenham presente que as dosagens de fibratos e estatinas tenham de ser ajustada de forma a atingir o efeito terapêutico pretendido.

6.2.1. Estatinas- Inibidores da reductase HMG-CoA

As estatinas são os fármacos hipolipemiantes de primeira linha para gerir a dislipidémia em doentes infectados com VIH, uma vez que ao reduzir o colesterol total e os triglicéridos, o risco cardiovascular diminui. Nas situações em que a fracção colesterol LDL constitui a alteração dislipidémica mais marcante é indicada a terapêutica com estatinas.

A maioria dos IP é inibidor ou indutor do citocromo P450 da família CYP3A4, o que constitui o principal sistema enzimático de metabolização de algumas estatinas (Zanger & Schwab, 2013).

Estatina	Metabolização
Sinvastatina	Cit 3A4
Pravastatina	Renal
Lovastatina	Cit 3A4
Fluvastatina	Cit 2C9- 80%, Cit 3A4-20%
Atorvastatina	Cit 3A4
Rosuvastatina	Cit 2C9, Cit 2C19
Pitavastatina	UDP (UGT 1A3 e 2B7), Cit 2C8 e 2C9

Tabela 6- Mecanismos enzimáticos de metabolização das diferentes Estatinas (Adaptado de *O risco cardiovascular nos doentes com VIH*, 2012)

A interação do IP com a estatinas pode resultar num aumento da concentração plasmática destas, levando a toxicidade que inclui dores musculares e rabdomiólise, tornando-se assim a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina contraindicadas (Burger, Stroes, & Reiss, 2008). Outras estatinas como a fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina utilizam vias metabólicas diferentes, mostrando-se mais seguras no tratamento da hiperlipidémia. Dentro das estatinas anteriormente referidas a rosuvastatina e atorvastatina apresentam maior efeito hipolipemiante que a fluvastatina e a pravastatina (Hardwicke, Lewis, & Grimes, 2010).

A seguinte tabela mostra as doses máximas recomendadas de estatinas de acordo com o antiretroviral em questão.

Fármaco	Sin, Lova	Rosu	Pita	Prava	Flu	Ator
Atazanavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Atazanavir/ritonavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Fosamprenavir/ritonavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Darunavir/ritonavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	40 mg/dia
Indinavir/ritonavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Lopinavir/ritonavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Nelfinavir	NR	20 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
Saquinavir/ritonavir	NR	20	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
		mg/dia				
Tipranavir/ritonavir	NR	20	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	20 mg/dia
		mg/dia				
Efavirenz	80 mg/dia	40 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia
Etravirine	80 mg/dia	40 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia
Nevirapina	80 mg/dia	40 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia
Maraviroc	80 mg/dia	40 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia
Raltegravir	80 mg/dia	40 mg/dia	2 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia	80 mg/dia

Tabela 7- Doses diárias máximas recomendadas de estatinas com fármacos antiretrovirais. Sin-sinvastatina, Lova-Lovastatina, Rosu-Rosuvastatina, Pita-Pitavastatina, Prava- Pravastatina, Flu- Fluvastatina, Ator-Atorvastatina, NR-Não recomendado (Adaptado de Dubé & Cadden, 2011).

6.2.2. Fibratos

Em situações em que a elevação de triglicéridos é predominante e a sua concentração sérica, é superior a 400 mg/dL, a terapêutica com fibratos constitui a primeira linha de actuação e ao contrário das estatinas, por serem metabolizados por sistemas enzimáticos diferentes dos citocromos P450, não se verificam interacções. Associado aos fibratos existe um ligeiro risco acrescido de provocar rabdomiólise e causar elevação sérica de ureia e creatinina, sendo contraindicados em doentes com insuficiência renal.

Num estudo que envolveu indivíduos em terapêutica com IP, com valores de triglicéridos superiores a 400 mg/dL, verificou-se que a ingestão diária de 3g de óleo de peixe duas vezes ao dia (fonte de ómega 3) e uma dose de 160 mg de fenofibrato levou

a uma redução de em média 65,5% para valores iguais ou inferiores a 200mg/dL de triglicéridos (Gerber et al., 2008).

6.2.3. Ezetimibe

O Ezetimibe, que pertence a uma nova classe de fármacos hipolipemiantes inibe de modo selectivo a absorção intestinal de colesterol e revela-se efectivo na redução de colesterol LDL em pacientes infectados com o VIH, na ordem dos 5,3% (Atkinson & Hadigan, 2012). Devido à sua elevada tolerância e à ausência de interacções de metabolização com as enzimas P450, este fármaco representa um potencial agente no tratamento de doentes com predominante elevação de colesterol LDL (Coll, Aragonés, Parra, Alonso-Villaverde, & Masana, 2006).

6.2.4. Niacina

A niacina é usada para melhorar o perfil lipídico dos doentes VIH, verificou-se que doentes sob este tratamento mostraram melhorias significativas de triglicéridos de 32 a 34%, colesterol total, colesterol LDL e um aumento de colesterol HDL. É de salientar que a niacina induz insulino resistência uma vez que foram observadas ligeiras elevações de glucose em jejum, por conseguinte é necessária uma monitorização mais atenta a sinais de diabetes (Grunfeld, 2010).

6.3. Tratamento da redistribuição do tecido adiposo

Dentro das lipodistrofias, a zona mais afectada por esta síndrome é a face, onde a perda de tecido adiposo é mais evidente e com maior impacto visual. A lipoatrofia facial consiste numa perda progressiva de tecido na zona malar e temporal, proporcionando o aparecimento de novos sulcos cutâneos e acentuação dos sulcos de expressão. Estes sinais faciais conferem ao doente um aspecto de envelhecimento precoce e mais concretamente na mulher, à perda de traços femininos (Soares & Costa, 2011). Associado a este fácies característico da doença levantam-se problemas de ordem estética, discriminatória e psicológica como a auto-estima, que têm repercussões ao

nível de relacionamentos, trabalho e até adesão ao tratamento (Kavouni, Catalan, Brown, Mandalia, & Barton, 2008).



Figura 8- Lipoatrofia facial, onde se observa os sulcos temporais e depressão na região bucal (Soares & Costa, 2011)

As modificações ao estilo de vida, como a dieta e exercício físico podem prevenir o desenvolvimento de depósito de tecido adiposo, no entanto, no sentido de tratar a lipoatrofia facial estas medidas não apresentam qualquer impacto e como tal o tratamento cirúrgico é o único indicado para reverter estas manifestações. Nestas técnicas cirúrgicas são utilizados preenchedores subcutâneos como o silicone, colagénio e poliacrilamidas que quando injectados aumentam o volume facial por preenchimento, conferindo ao doente uma melhoria dos sulcos faciais.

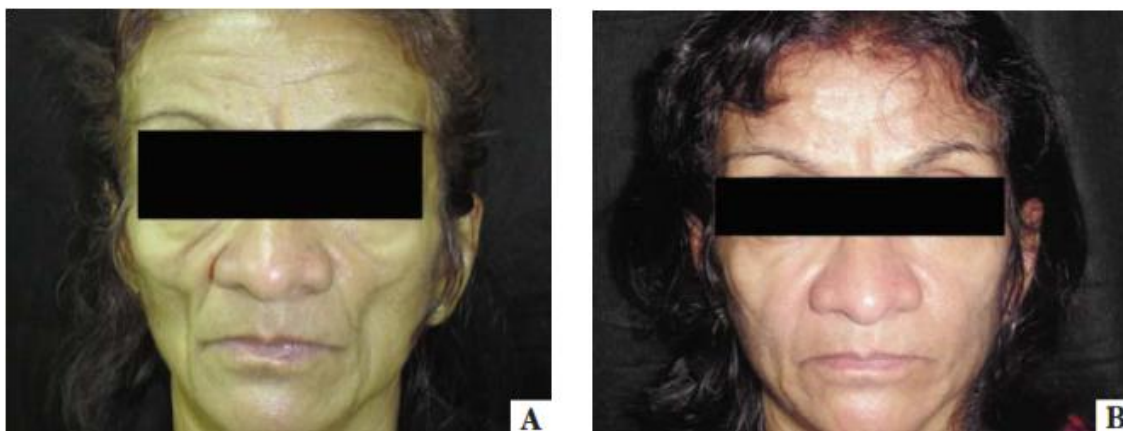


Figura 9- A: Doente com lipodistrofia facial antes de implante; B: mesma doente após implante (Soares & Costa, 2011)

Para o excesso de gordura dorsocervical, são utilizadas intervenções de liposucção de forma a corrigir a lipohipertrofia (Wolfort, Cetrulo Jr, & Nevarre, 1999), existe também um tratamento que consiste na aplicação de ultrasons através de ultrasonografia na acumulação de tecido adiposo, provocando a sua liquefacção com posterior remoção, contudo este tratamento não traz muitas esperanças aos doentes que sofrem com esta condição, visto haver recorrência num período de aproximadamente 12 meses (Piliero, Hubbard, King, & Faragon, 2003).

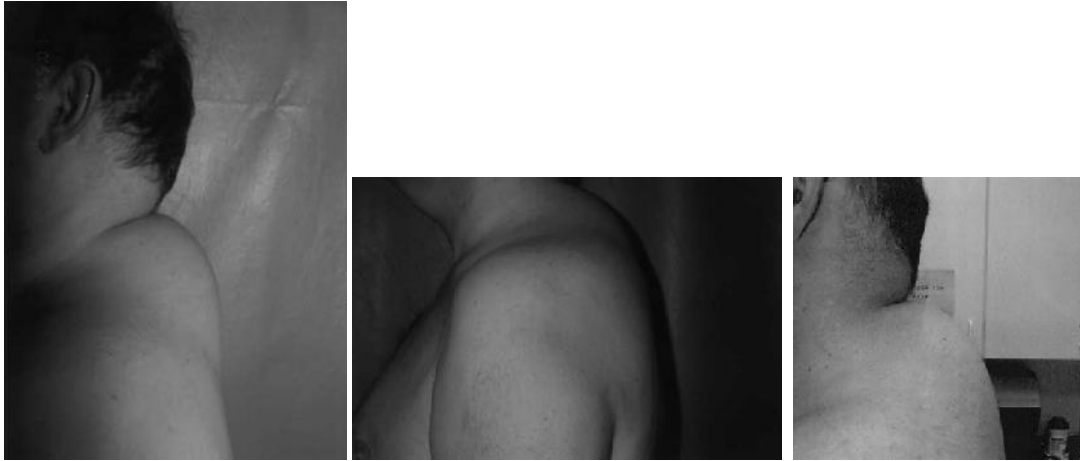


Figura 10- Fotografias que mostram a evolução da bossa de búfalo. 1- Antes da intervenção, 2- Após intervenção, 3- Recorrência da acumulação dorsocervical (Piliero et al., 2003).

7. Investigação e Desenvolvimento dos ARV

Desde há trinta anos que os esforços para o desenvolvimento da TARV não têm parado, contudo o sucesso da terapêutica encontra-se limitado à tolerabilidade, toxicidade, interações medicamentosas e outras variáveis que põem em risco a adesão à terapêutica e consequentemente à emergência de resistências, assim como a falência do tratamento. Nesse sentido é imperativo continuar na pesquisa e desenvolvimento de fármacos que apresentem segurança, eficácia, boa penetração celular e actividade contra vírus multirresistentes.

7.1. Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa

Os NRTI são administrados como pró-fármacos que são fosforilados pela cinase celular e ligando-se à transcriptase reversa de forma a sofrer incorporação na cadeia de DNA nascente, impedido a continuação da extensão da cadeia (Maagaard & Kvale, 2009). Contudo têm havido mecanismos alternativos onde se verificam mutações relacionadas com o desenvolvimento de resistência a estes fármacos, nomeadamente aos NRTI de primeira geração, zidovudina, lamivudina, abacavir, e didanosina (Cases-González, Franco, Martínez, & Menéndez-Arias, 2007; Li et al., 2009; Wirden et al., 2009). Nesta perspectiva torna-se evidente a necessidade de NRTI de segunda geração que sejam imunes a resistências.

7.2. Inibidores não Nucleósidos da Transcriptase Reversa

Os NNRTI ligam-se a uma zona hidrofóbica perto da transcriptase reversa como inibidores alostéricos não competitivos, diminuindo a incorporação de nucleósidos, através da modificação estrutural da TR. Os NNRTI mais utilizados são nevirapina, efavirenz e ambos apresentam uma baixa capacidade de resistência a mutações relacionadas com a ligação destes à zona hidrofóbica (Tang & Shafer, 2012). Portanto, o desenvolvimento de novos NNRTI tornou-se um objectivo na investigação.

7.3. Inibidores da Protease

Os efeitos adversos marcantes dos IP incluem alterações lipídicas, intolerância à glucose, diabetes tipo 2, lipodistrofias, hepatotoxicidade, entre outros, o que se traduz numa necessidade constante de desenvolvimento de uma nova geração de IP, terapeuticamente superiores e menos tóxicos.

Os fármacos Tipranavir e Darunavir são os mais recentes IP aprovados no tratamento da infecção VIH nos doentes que desenvolveram resistência a outros IP, que segundo ensaios clínicos demonstraram uma redução significativa do RNA viral com aumento de contagem das células CD4 (Raffi et al., 2007; Tenore & Ferreira, 2009), assim como menores efeitos adversos ao nível das dislipidémias.

7.3. Inibidores da Integrase e Inibidores de Entrada

A inibição da integração resulta da ligação destes fármacos ao local activo da enzima impedindo o correcto posicionamento do DNA viral e interação de dois canais de magnésio essenciais para que o processo ocorra. À semelhança de todos os fármacos referidos anteriormente, as mutações surgem, por conseguinte há investimento ao nível da pesquisa de novos activos.

Relativamente aos inibidores de entrada, esta classe é uma das mais recentes a juntar-se ao arsenal de combate contra o VIH e maioria dos fármacos ainda se encontram em ensaios clínicos, a aguardar aprovação terapêutica

7.4. Inibidores de maturação

O fármaco Bevirimat, inibidor de maturação representa uma nova classe de ARV cujo mecanismo de acção consiste em inibir a replicação do VIH impedindo a maturação do vírus, através do bloqueio da conversão do precursor da cápside do VIH (p25) em proteínas de superfície maduras (p24), resultando na libertação de partículas virais não infecciosas (Ghosh, Ghosh, & Chawla, 2011).

O Bevirimat, ácido betulínico, provem de uma planta chinesa *Syzigium claviflorum* e revelou-se um potente inibidor do VIH, sendo que até ao momento ainda não se observaram resistências (Jin, 2013). Acrescido ao grande potencial a nível

infeccioso, este metabolito revela possuir também actividade anti-inflamatória, antineoplásica, anti-helmíntico e anti-malária (Moghaddam, Ahmad, & Samzadeh-Kermani, 2012).

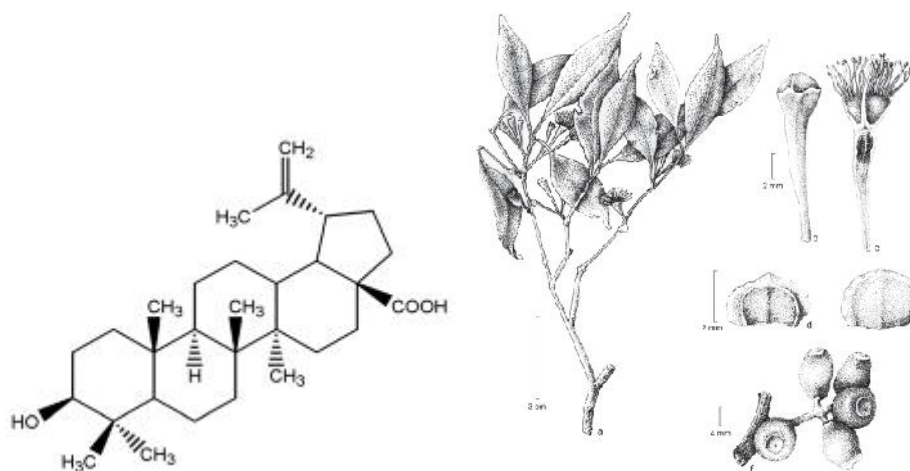


Figura 11- Molécula Ácido Betulínico e planta *Syzigium claviflorum* (Moghaddam et al., 2012; Shareef, Kumary, Kumar, & Shaju, 2010)

Na tabela abaixo encontram-se os fármacos em fase de desenvolvimento ou recentemente aprovados das diferentes classes de ARV:

Fármaco	Fase de aprovação	Alvo celular
Amdoxovir	Fase II	NRTI
Elvucitabina	Fase II	NRTI
Racivir	Fase II	NRTI
Apricitabina	Fase II	NRTI
Tipranavir	Aprovado FDA	IP
Darunovir	Aprovado FDA	IP
Etravirina	Fase III	NNRTI
Rilpivirina	Fase II	NNRTI
Dolutegravir	Fase III	Inibidores Integrase
Elvitegravir	Fase III	Inibidores Integrase
Sifuvirtide	Fase I	Inibidores de fusão
Vicriviroc	Fase III	Antagonista CCR5
Aplaviroc	Fase III	Antagonista CCR5
PRO 140	Fase II	Antagonista CCR5

Fármaco	Fase de aprovação	Alvo celular
AMD11070	Fase II	Antagonista CXCR4
Ibalizumab	Fase II	Anticorpo monoclonal CD4
Bevirimat	Fase II	Inibidores de maturação
Cobicistat	Fase III	Fármacopotenciador (alternativa ao Ritonavir)

Tabela 8- Fármacos ARV em desenvolvimento e recentemente aprovados (Adaptado de Ghosh et al., 2011; Olender, Wilkin, Taylor, & Hammer, 2012; Tang & Shafer, 2012).

Conclusão

Através da elaboração deste trabalho de revisão é possível inferir que a relação da terapêutica antiretroviral e o metabolismo lipídico, reflecte-se na sua capacidade de induzir dislipidémias através da administração de principalmente duas classes de fármacos, os NRTI e os IP, assim como de provocar cardiotoxicidade.

Como consequência da perturbação do metabolismo lipídico, o doente VIH sujeito a supressão viral terapêutica, manifesta lipodistrofias, ou seja ocorre um síndrome de redistribuição corporal do tecido adiposo com perda e ganho de massa em diferentes zonas anatómicas. Estas alterações na morfologia do corpo e a lipoatrofia facial são muitas vezes fonte de estigma social, com grande impacto na qualidade de vida, podendo levar a stress psicológico, redução da auto estima, estados de ansiedade e depressão, comprometendo a adesão à terapêutica.

A gestão do doente infectado com VIH inclui diversas abordagens, sendo que as alterações na dieta, actividade física regular assim como a substituição do regime na terapêutica antiretroviral podem revelar-se favoráveis na dislipidémias, contudo a maioria dos doentes precisa de uma abordagem farmacológica hipolipemiante, de forma a atingir os valores séricos de lípidos desejados.

Apesar da existência de algumas interacções medicamentosas, devido à utilização do mesmo complexo enzimático de metabolização, com capacidade de provocar toxicidade, as estatinas representam o tratamento de primeira linha para reduzir o colesterol LDL, enquanto que os fibratos são prescritos em situações de hipertrigliceridémia. Por conseguinte a substituição da TARV é a intervenção de último recurso devido ao elevado número de interacções medicamentosas, ainda assim, deve ser bem ponderada caso a caso e avaliados todos os riscos associados.

Cada vez mais presente na decisão clínica, a infecção VIH tem de apresentar controlo virológico, como tal o tratamento deve englobar o seguimento das comorbilidades que vão ter influência na qualidade de vida e a na sobrevivência dos doentes. Como foi possível verificar, a probabilidade de ocorrer um evento cardiovascular nestes doentes é acrescida, sendo que esta resulta de uma combinação de factores de risco da própria infecção VIH, de factores genéticos e da terapêutica.

Através do estudo dos ARV verificou-se que a TARV teve uma contribuição significativa na supressão viral, melhorou a função imune e a qualidade de vida no doente. Ainda assim a pesquisa contínua de novos fármacos mantém-se, de forma a dar resposta a resistências devido a mutações, intolerâncias, toxicidades e efeitos adversos. Nessa perspectiva existe uma necessidade constante de desenvolver novos fármacos contra o VIH, com potência aumentada e propriedades farmacocinéticas melhoradas, tanto nas classes já existentes, através de ensaios clínicos com novas moléculas, ou em novas classes direcionadas para diferentes fases do ciclo de replicação do VIH, como os Inibidores de Maturação, com o activo Bevirimat que revela ser promissor no tratamento antiretroviral.

A toxicidade induzida pela TARV com consequentes dislipidémias e manifestações lipodistróficas, surge actualmente com menor intensidade devido ao desenvolvimento de NRTI e IP de segunda geração, que apresentam efeitos adversos reduzidos e melhor tolerância, no entanto apesar das medidas não farmacológicas e terapêutica hipolipemiante, este efeito adverso ainda se manifesta e parece continuar a ser um dos desafios do futuro.

Bibliografia

Aberg, J. A. (2009). Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 50(1), 54.

Antunes, F. (2012). Avanços na Terapêutica Anti-Retrovírica. *Acta Médica Portuguesa*, 25(3), 193-196.

Araújo, L. A. L., e Almeida, S. E. (2013). HIV-1 Diversity in the Envelope Glycoproteins: Implications for Viral Entry Inhibition. *Viruses*, 5(2), 595-604.

Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4).

Atkinson, E. C., & Hadigan, C. (2012). Management of dyslipidemia in HIV infection. *Clinical Lipidology*, 7(6), 603-606.

Autran, B., Carcelain, G., Li, T., Blanc, C., Mathez, D., Tubiana, R., . . . Leibowitch, J. (1997). Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 277(5322), 112-116.

Brew, B. J., & Miller, J. (1996). Human immunodeficiency virus type 1-related transient neurological deficits. *The American journal of medicine*, 101(3), 257-261.

Brown, L., Rosner, B., Willett, W. W., & Sacks, F. M. (1999). Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 69(1), 30-42.

Burger, D., Stoes, E., & Reiss, P. (2008). Drug interactions between statins and antiretroviral agents. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 3(3), 247-251
210.1097/COH.1090b1013e3282fbba1054.

Busse, K. H., Hadigan, C., Chairez, C., Alfaro, R. M., Formentini, E., Kovacs, J. A., & Penzak, S. R. (2009). Gemfibrozil Concentrations are Significantly Decreased in the Presence of Lopinavir/ritonavir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 52(2), 235.

Calza, L., Manfredi, R., Colangeli, V., Tampellini, L., Sebastiani, T., Pocaterra, D., & Chiodo, F. (2005). Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *Aids*, 19(10), 1051-1058.

Caron-Debarle, M., Lagathu, C., Boccara, F., Vigouroux, C., & Capeau, J. (2010). HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends in molecular medicine*, 16(5), 218-229.

Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1998). A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids*, 12(7), F51-F58.

Cases-González, C. E., Franco, S., Martínez, M. Á., & Menéndez-Arias, L. (2007). Mutational patterns associated with the 69 insertion complex in multi-drug-resistant HIV-1 reverse transcriptase that confer increased excision activity and high-level resistance to zidovudine. *Journal of molecular biology*, 365(2), 298-309.

Coffin, J. M. (1995). HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy. *Science*, 267, 27.

Coll, B., Aragonés, G., Parra, S., Alonso-Villaverde, C., & Masana, L. (2006). Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *Aids*, 20(12), 1675-1677.

Collier, A. C., Coombs, R. W., Schoenfeld, D. A., Bassett, R. L., Timpone, J., Baruch, A., . . . Corey, L. (1996). Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Saquinavir, Zidovudine, and Zalcitabine. *New England Journal of Medicine*, 334(16), 1011-1018. doi: doi:10.1056/NEJM199604183341602

Curran, J. W., & Jaffe, H. W. (2011). AIDS: the early years and CDC's response. *MMWR Surveill Summ*, 60(Suppl 4), 64-69.

De Backer, G., Ambrosionie, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J., . . . Mancia, G. (2003). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 10(1 suppl), S1-S78.

Detels, R., Muñoz, A., McFarlane, G., Kingsley, L. A., Margolick, J. B., Giorgi, J., . . . Phair, J. P. (1998). Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 280(17), 1497-1503.

Dolce, V., Fiermonte, G., Runswick, M. J., Palmieri, F., & Walker, J. E. (2001). The human mitochondrial deoxynucleotide carrier and its role in the toxicity of nucleoside antivirals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(5), 2284-2288.

Domingo, P., Estrada, V., López-Aldeguer, J., Villaroya, F., & Martínez, E. (2012). Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev*, 14(2), 112-123.

Dubé, M. P., & Cadden, J. J. (2011). Lipid metabolism in treated HIV Infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(3), 429-442.

Ekwaru, J. P., Campbell, J., Malamba, S., Moore, D. M., Were, W., & Mermin, J. (2013). The effect of opportunistic illness on HIV RNA viral load and CD4+ T cell count among HIV-positive adults taking antiretroviral therapy. *Journal of the International AIDS Society*, 16(1).

Falco, M., de Oliveira Castro, A. d. C., & Silveira, E. A. (2012). Terapia nutricional nas alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV/aids. *Revista de Saúde Pública*, 46(4), 737-746.

Freitas, P., Carvalho, D., Souto, S., Sarmiento, A. n., & Medina, J. L. s. (2013). Lipodystrophy: The Metabolic Link of HIV Infection with Insulin-Resistance Syndrome.

Gao, R. Y., Mukhopadhyay, P., Mohanraj, R., Wang, H., Horváth, B., Yin, S., & Pacher, P. (2011). Resveratrol attenuates azidothymidine-induced cardiotoxicity by decreasing mitochondrial reactive oxygen species generation in human cardiomyocytes. *Molecular medicine reports*, 4(1), 151-155.

García de la Asunción, J., L del Olmo, M., Gómez-Cambronero, L. G., Sastre, J., Pallardó, F. V., & Viña, J. (2004). AZT induces oxidative damage to cardiac mitochondria: protective effect of vitamins C and E. *Life sciences*, 76(1), 47-56.

Garg, A. (2000). Lipodystrophies. *The American journal of medicine*, 108(2), 143-152.

Garg, A. (2011). Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), 3313-3325. doi: 10.1210/jc.2011-1159

Garg, H., Joshi, A., & Mukherjee, D. (2013). Cardiovascular complications of HIV infection and treatment. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 11(1), 58-66.

Gerber, J. G., Kitch, D. W., Fichtenbaum, C. J., Zackin, R. A., Charles, S., Hogg, E., . . . Kojic, E. M. (2008). Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 47(4), 459.

Gerber, J. G., Rosenkranz, S. L., Fichtenbaum, C. J., Vega, J. M., Yang, A., Alston, B. L., . . . Team, f. t. A. C. T. G. A. (2005). Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Simvastatin, Atorvastatin, and Pravastatin: Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 39(3), 307-312.

Ghosh, R. K., Ghosh, S. M., & Chawla, S. (2011). Recent advances in antiretroviral drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(1), 31-46.

Grunfeld, C. (2010). Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. *Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA*, 18(3), 112.

Grunfeld, C., Delaney, J. A., Wanke, C., Currier, J. S., Scherzer, R., Biggs, M. L., . . . Polak, J. F. (2009). Pre-clinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM Study. *AIDS (London, England)*, 23(14), 1841.

Gupta, S., Knight, A. G., Losso, B. Y., Ingram, D. K., Keller, J. N., & Bruce-Keller, A. J. (2012). Brain injury caused by HIV protease inhibitors: Role of lipodystrophy and insulin resistance. *Antiviral research*, 95(1), 19-29.

Hardwicke, R. L., Lewis, S. T., & Grimes, R. M. (2010). Evaluation and pharmacologic management of the HIV-infected patient with dyslipidemia. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 21(5), 429-438.

Hendricks, K., & Gorbach, S. (2009). Nutrition issues in chronic drug users living with HIV infection. *Addiction science & clinical practice*, 5(1), 16.

Hsue, P. Y., Hunt, P. W., Schnell, A., Kalapus, S. C., Hoh, R., Ganz, P., . . . Deeks, S. G. (2009). Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS (London, England)*, 23(9), 1059.

Hui, D. Y. (2003). Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Progress in lipid research*, 42(2), 81-92.

Jin, S. (2013). Therapeutic Potential of Natural Catechins in Antiviral Activity. *JSM*, 1(1), 1002.

Kavouni, A., Catalan, J., Brown, S., Mandalia, S., & Barton, S. (2008). The face of HIV and AIDS: can we erase the stigma? *AIDS care*, 20(4), 485-487.

Kohler, J. J., Hosseini, S. H., Green, E., Hoying-Brandt, A., Cucoranu, I., Haase, C. P., . . . Ludaway, T. (2008). Cardiac-Targeted Transgenic Mutant Mitochondrial Enzymes: mtDNA Defects, Antiretroviral Toxicity and Cardiomyopathy. *Cardiovascular toxicology*, 8(2), 57.

Koutkia, P., & Grinspoon, S. (2004). HIV-associated lipodystrophy: pathogenesis, prognosis, treatment, and controversies. *Annu. Rev. Med.*, 55, 303-317.

Kuller, L. H., Tracy, R., Bellosso, W., De Wit, S., Drummond, F., Lane, H. C., . . . Nixon, D. (2008). Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS medicine*, 5(10), e203.

Levy, J. A. (2009). HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *Aids*, 23(2), 147-160 110.1097/QAD.1090b1013e3283217f3283219f.

Li, J., Li, L., Li, H.-P., Zhuang, D.-M., Liu, S.-Y., Liu, Y.-J., . . . LI, J.-Y. (2009). Competitive capacity of HIV-1 strains carrying M184I or Y181I drug-resistant mutations. *Chin Med J*, 122(9), 1081-1086.

Lim, S., & Copeland, W. (2001). Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase gamma. *The Journal of biological chemistry*, 276(26), 23616.

Lund, K., & Wallace, K. (2004). Direct effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on rat cardiac mitochondrial bioenergetics. *Mitochondrion*, 4(2-3), 193-202.

Maagaard, A., & Kvale, D. (2009). Long term adverse effects related to nucleoside reverse transcriptase inhibitors: clinical impact of mitochondrial toxicity. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 41(11-12), 808-817.

Martin, S., Tesse, A., Hugel, B., Martínez, M. C., Morel, O., Freyssinet, J.-M., & Andriantsitohaina, R. (2004). Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation*, 109(13), 1653-1659.

McComsey, G., Rightmire, A., Wirtz, V., Yang, R., Mathew, M., & McGrath, D. (2009). Changes in body composition with ritonavir-boosted and unboosted atazanavir treatment in combination with Lamivudine and Stavudine: a 96-week randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases*, 48(9), 1323-1326.

Moghaddam, M. G., Ahmad, F. B. H., & Samzadeh-Kermani, A. (2012). Biological activity of betulinic acid: a review. *Pharmacology & Pharmacy*, 3(2), 119-123.

Moore, R. D., & Chaisson, R. E. (1999). Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids*, 13(14), 1933-1942.

Mori, K. (2009). Signalling pathways in the unfolded protein response: development from yeast to mammals. *Journal of biochemistry*, 146(6), 743-750.

O risco cardiovascular nos doentes com VIH. (2012). Meet the Expert.

Olender, S., Wilkin, T. J., Taylor, B. S., & Hammer, S. M. (2012). Advances in antiretroviral therapy. *Top. Antivir. Med*, 20, 61-86.

OMS. (2013). *O uso de medicamentos antiretrovirais para tratamento e prevenção pelo VIH.*

Palmisano, L., & Vella, S. (2011). A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita*, 47(1), 44-48.

Periard, D., Cavassini, M., Taffé, P., Chevalley, M., Senn, L., Chapuis-Taillard, C., . . . Tarr, P. E. (2008). High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clinical infectious diseases*, 46(5), 761-767.

Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., . . . Cifkova, R. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 33(13), 1635-1701.

Peterlin, B. M., & Trono, D. (2003). Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nature Reviews Immunology*, 3(2), 97-107.

Piliero, P., Hubbard, M., King, J., & Faragon, J. (2003). Use of Ultrasonography-Assisted Liposuction for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus—Associated Enlargement of the Dorsocervical Fat Pad. *Clinical infectious diseases*, 37(10), 1374-1377.

Raffi, F., Battegay, M., Rusconi, S., Opravil, M., Blick, G., Steigbigel, R. T., . . . Sabo, J. P. (2007). Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: sub-analysis from RESIST. *Aids*, 21(14), 1977-1980.

Raimundo, P., Miranda, A., Ribeiro, J., & Mansinho, K. (2010). Risco Cardiovascular em doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana. *Acta Médica Portuguesa*, 23(4), 669-676. doi: 20687996

Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., . . . Durrington, P. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*, 32(14), 1769-1818.

Samaras, K., Wand, H., Law, M., Emery, S., Cooper, D., & Carr, A. (2007). Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*, 30(1), 113-119.

Shareef, S., Kumary, M. G., Kumar, E. S., & Shaju, T. (2010). *Syzygium claviflorum* (Myrtaceae)—A new record for South India. *Rheedea*, 20(1), 53-55.

Singhania, R., & Kotler, D. P. (2011). Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 3, 135.

Skowrya, A., Zdziechowicz, I., Mikuła, T., & Wierci ska-Drapało, A. (2012). Endothelial dysfunction—An important factor in the progression of atherosclerosis in HIV-infected persons. *HIV & AIDS Review*, 11(3), 57-60.

Soares, F. M. G., & Costa, I. M. C. (2011). Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos actuais. *An Bras Dermatol*, 86(5), 843-864.

Stoll, L. L., Denning, G. M., & Weintraub, N. L. (2004). Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(12), 2227-2236.

Tang, M. W., & Shafer, R. W. (2012). HIV-1 Antiretroviral Resistance. *Drugs*, 72(9), e1-e25.

Tenore, S. B., & Ferreira, P. R. A. (2009). The Place of protease inhibitors in antiretroviral treatment. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 13, 371-374.

UNAIDS. (2013). *Global Report 2012: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic*.

Van Leth, F., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., Baraldi, E., Miller, S., Gazzard, B., . . . Malan, D. (2004). Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *The lancet*, 363(9417), 1253-1263.

Vigouroux, C., Caron-Debarle, M., Le Dour, C., Magré, J., & Capeau, J. (2011). Molecular mechanisms of human lipodystrophies: from adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 43(6), 862-876.

Wirden, M., Lambert-Niclot, S., Marcelin, A., Schneider, L., Ait-Mohand, H., Brunet, C., . . . Calvez, V. (2009). Antiretroviral combinations implicated in emergence of the L74I and L74V resistance mutations in HIV-1-infected patients. *Aids*, 23(1), 95-99.

Wohl, D., McComsey, G., Tebas, P., Brown, T., Glesby, M., Reeds, D., . . . Wininger, D. (2006). Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clinical infectious diseases*, 43(5), 645-653.

Wolfort, F. G., Cetrulo Jr, C. L., & Nevarre, D. R. (1999). Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plastic and reconstructive surgery*, 104(6), 1814-1820.

Worm, S. W., Friis-Møller, N., Bruyand, M., Monforte, A. D. A., Rickenbach, M., Reiss, P., . . . Sabin, C. (2010). High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *Aids*, 24(3), 427-435.

Yarasheski, K. E., Tebas, P., Stanerson, B., Claxton, S., Marin, D., Bae, K., . . . Powderly, W. G. (2001). Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *Journal of Applied Physiology*, 90(1), 133-138.

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & therapeutics*.